

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1930-1931

N° 12

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
PHARMACODYNAMIE
DE QUELQUES
NOUVEAUX COMPOSÉS MERCURIELS
et de l'hydroxymercuripropanolamide de l'acide
orthoacétyloxybenzoïque (Neptal)

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le 26 Mars. 1931

PAR

FERNAND KAYSER

PHARMACIEN DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
INTERNE LAURÉAT DES HOPITAUX
LICENCIÉ ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

JURY

} MM. GORIS, *Président.*
LAUNOY, *Professeur.*
FABRE, *Agrégé.*

PARIS
SOCIÉTÉ DE L'IMPRIMERIE NOUVELLE
77, AVENUE D'ITALIE, 77

1931

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1930-1931

N° 12

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
PHARMACODYNAMIE
DE QUELQUES
NOUVEAUX COMPOSÉS MERCURIELS
et de l'hydroxymercuripropanolamide de l'acide
orthoacétyloxybenzoïque (Neptal)

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le 26 Mars 1931

PAR

FERNAND KAYSER

PHARMACIEN DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
INTERNE LAURÉAT DES HOPITAUX
LICENCIÉ ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

JURY

MM. GORIS, *Président.*
LAUNOY, *Professeur.*
FABRE, *Agrégé.*

PARIS
SOCIÉTÉ DE L'IMPRIMERIE NOUVELLE
77, AVENUE D'ITALIE, 77

1931

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. RADAIS, DOYEN, O. *, I.
 PERROT, ASSESSEUR, O. *, I.
 G. DURSANT, SECRÉTAIRE, *, I.

PROFESSEURS

MM. RADAIS, O. *, I.	Cryptogamie et Microbiologie.
BÉHAL, Membre de l'Institut G. O. *,	Chimie organique.
PERROT, O. *, I.	Histoire naturelle des Médica- ments.
COUTIÈRE, O. *, I.	Zoologie.
LEBEAU, O. *, I.	Pharmacie chimique.
GUERBET, *, I.	Toxicologie.
BOUGAULT, *, I.	Chimie analytique.
GORIS, *, I.	Pharmacie galénique.
GUÉRIN, *, I.	Botanique générale.
TASSILLY, *, I.	Physique.
DAMIENS, *, I.	Chimie minérale.
HÉRISSEY, O. *, I.	Chimie biologique.
SOMMELET, *, I.	Hydrologie et Hygiène.

Professeurs honoraires : MM. A VILLIERS, *, I. , GRIMBERT, *, I.,
 DÉLÉPINE, O. *, I.

CHARGÉS DE COURS

MM. MARC HONNORAT, *, I.	Législation et Déontologie phar- maceutiques.
LUTZ, *, I.	Cryptogamie.
LAUNOY, O. *, I.	Pharmacodynamie.
FABRE, I.	Minéralogie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. LUTZ, *, I.	MM. PICON, I.	MM. BACH, I.
LAUNOY, O. *, I.,	FABRE, I.	BEDEL, I.
DELABY, *, I.	MASCRÉ, I.	RÉGNIER, I.
	FLEURY, I.	

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. BEDEL. I., agrégé, chargé de T.P. de 1 ^{re} année	Chimie générale.
FABRE, I., et RÉGNIER, I., agrégés chargés des travaux de...	Chimie analytique.
SOUÈGES, I.	Micrographie.
LEROUX, I.	Physique.
DEVAL, I.	Microbiologie.
DELABY *, I., PICON, I.et	
FLEURY, I. agrégés, chargés des Travaux généraux de 4 ^e année.	

Bibliothécaire en Chef : M. BEAULIEUX, I.



A MONSIEUR LE PROFESSEUR GORIS

Professeur à la Faculté de Pharmacie
Directeur de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux

*Avec l'expression de ma gratitude pour
avoir bien voulu accepter la présidence du
Jury de cette thèse et l'hommage de mon
profond respect.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TIFFENEAU

Professeur de Pharmacologie à la Faculté de Médecine

Membre de l'Académie de Médecine

Pharmacien en chef de l'Hôtel-Dieu de Paris

*Hommage au maître éminent qui m'a
toujours accueilli de manière si affable et
qui veut bien me témoigner un intérêt dont
je lui suis reconnaissant.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Contribution à l'étude de la PHARMACODYNAMIE de quelques Nouveaux Composés Mercuriels et de l'hydroxymercuripropanolamide de l'acide Orthoacétyloxybenzoïque (Neptal)

- I. - Localisation et élimination du mercure après injection de quelques nouveaux dérivés mercuriels organiques.
 - II. - Contribution à l'étude du mécanisme de l'action diurétique du Neptal.
-

INTRODUCTION

Lorsque nous avons entrepris l'étude de la localisation et de l'élimination d'un certain nombre de dérivés mercuriels nouveaux ou déjà utilisés, nous n'étions pas sans savoir que des études du même genre avaient déjà été effectuées par un assez grand nombre d'expérimentateurs, sans que des résultats particulièrement instructifs soient venus couronner leurs efforts. Ce qui a guidé notre recherche, c'est l'idée qu'ayant à essayer une série de composés présentant entre eux certaines analogies chimiques, nous pourrions systématiser les résultats fournis par l'étude de leur localisation ou de leur élimination. Nous avions l'espoir de pouvoir signaler, pour certains de ces corps, soit des localisations intéressantes (sur la substance nerveuse, par exemple) soit une élimination urinaire particulièrement rapide, ce qui aurait conduit à chercher si ces corps ne possédaient pas de propriétés diurétiques.

Nous avons donc été amené dès le début de ces recherches, à étudier les techniques de dosage du mercure, à utiliser quelques-unes de ces techniques, puis enfin à en établir une.

Les composés mercuriels que nous avons d'abord essayés n'ayant pas présenté d'actions pharmacologiques particulièrement intéressantes à étudier, nous nous sommes adressé, pour préciser le mécanisme de l'action des diurétiques mercuriels, à un diurétique récent, l'hydroxymercuripropanolamide de l'acide orthoacétyloxybenzoïque, utilisé en clinique depuis quelques années sous le nom de Neptal ⁽¹⁾.

Le plan que nous avons suivi dans ce travail est le suivant :

I. — MÉTHODES DE DOSAGE DU MERCURE

Aucune des méthodes que nous avons utilisées ne nous ayant donné satisfaction, nous avons cherché à en élaborer une qui simplifiât les techniques classiques et nous avons mis au point un dosage volumétrique du mercure suffisamment précis et dont la relative rapidité nous a permis d'effectuer de nombreux dosages.

II. — DESTINÉE DES COMPOSÉS MERCURIELS DANS L'ORGANISME

A. *Nomenclature des corps essayés.* — Ils comprennent sept dérivés organiques du mercure préparés dans le laboratoire de M. le Professeur TIFFENEAU, et le Neptal ou 440 B, de MM. FOURNEAU et GIRARD.

B. *Expériences portant sur la toxicité, l'activité pharmacologique, la destinée dans l'organisme des composés étudiés.* — Nous avons opéré sur des chiens auxquels nous avons pratiqué des injections de produits mercuriels à dose variable et nous avons noté les diverses réactions de l'animal et notamment les diurèses quotidiennes. Nous avons été conduit, pour quelques corps qui paraissaient susceptibles de posséder des propriétés diurétiques, à faire des expériences de diurèse sur le chien anesthésié. Nous avons pratiqué des dosages de mercure dans différents viscères et dans les urines.

C. *Etude de la répartition du mercure dans différents organes*

(1).—Pour faciliter la lecture de notre travail nous emploierons le plus souvent le nom « Neptal » pour désigner l'hydroxymercuripropanolamide de l'acide orthoacétyloxybenzoïque. C'est en effet, sous ce nom, déposé par les Etablissements Rhône-Poulenc que ce corps a été employé en thérapeutique.

et dans les urines. — Groupant les résultats fournis par les dosages mentionnés plus haut, nous avons cherché, en vain, à établir une systématisation dans la localisation ou l'élimination du mercure suivant les propriétés physiques ou chimiques des dérivés mercuriels injectés.

III. — ETUDE PHARMACOLOGIQUE DU NEPTAL

Nous avons successivement cherché à mettre en évidence le pouvoir diurétique du Neptal sur le chien gardé en cage, sur le chien anesthésié, sur le rein isolé du chien et nous avons vu que la susceptibilité des animaux normaux vis-à-vis du Neptal était variable.

Puis nous avons étudié l'action vasomotrice du Neptal en pratiquant la perfusion du train postérieur du cobaye.

L'action du Neptal sur la composition chimique du sang et des urines chez le chien, nous a également préoccupé et, devant les résultats contradictoires qui ressortaient de l'étude bibliographique, nous avons préféré nous borner à l'étude des variations du chlore et de l'urée dans l'urine et surtout à celle du chlore dans le sang, détermination pour laquelle nous possédions une méthode précise qui permettait d'opérer sur un centimètre cube de sérum.

Enfin, nous avons analysé les deux grandes théories qui cherchent à expliquer l'action diurétique des mercuriels : théorie rénale, théorie extrarénale. Enumérant les arguments en faveur de chacune, nous en avons déduit qu'elles ne s'excluaient pas et qu'il fallait attribuer au Neptal une action spécifique sur le rein, et une action sur les tissus.

Avant d'exposer dans le détail les différentes parties de ce travail, nous tenons à adresser à nos Maîtres de l'enseignement supérieur qui nous ont inculqué le goût de la recherche et les principes du travail scientifique, l'expression de notre reconnaissance. Nous remercions particulièrement M. le Professeur ANDRÉ MAYER, dont les directives et les encouragements nous ont été et nous demeurent si précieux, et M. le Professeur agrégé RENÉ FABRE, qui nous a témoigné un si bienveillant intérêt au

cours de l'année d'Internat passée à l'Hôpital Necker, et qui veut bien continuer à nous prodiguer ses savants conseils. A M. le Professeur FABRE, comme à M. le Professeur LAUNOY, qui consentent à participer au jury de cette thèse, ainsi qu'à M. le Professeur GORIS, qui nous fait l'honneur de la présider, nous adressons nos sentiments sincères de profonde gratitude.

Nous avons mis quotidiennement à contribution l'inépuisable obligeance de M^{lle} JEANNE LÉVY, chef du laboratoire de Pharmacologie à la Faculté de Médecine, et de M. D. BOUN, assistant à ce laboratoire, et nous leur exprimons ici la reconnaissance que nous leur avons pour les excellents conseils qu'ils nous ont donnés et les sentiments cordiaux qu'ils nous ont témoignés. Nous remercions aussi notre camarade J. SFIRAS, dont l'expérience nous a été un précieux guide au début de ces recherches.

CHAPITRE PREMIER

DOSAGE DU MERCURE

La première de nos préoccupations lorsque nous avons abordé l'étude de la destinée du mercure dans l'organisme, était de mettre au point une méthode de dosage du mercure dans les liquides de l'organisme et dans les tissus.

Voulant établir un aperçu de la destinée dans l'organisme du mercure injecté sous forme de composé organique plutôt qu'un tableau complet de sa localisation et de son élimination, nous pouvions avoir recours à une méthode qui ne fût pas d'une très grande sensibilité.

Les dérivés mercuriels que nous voulions essayer étaient susceptibles, pensions-nous, de se localiser de façon élective dans la substance cérébrale ou de s'éliminer rapidement par le rein. Aussi avions-nous surtout pour but de doser le mercure dans le cerveau, dans le rein et dans les urines. Comme nous voulions faire l'étude d'une série de corps, nous devons choisir une technique de dosage du mercure qui soit assez rapide pour nous permettre d'effectuer des déterminations en série. Par ailleurs, les quantités de mercure que nous devons doser devant être relativement importantes, nous pouvions nous contenter d'une méthode qui ne soit pas d'une

extrême sensibilité pourvu, qu'elle nous permît de doser avec certitude un milligramme de mercure dans cent grammes d'organes ou dans un litre d'urine et de déceler 1/10 de milligramme de mercure dans ces mêmes quantités.

Nous pensions n'avoir que l'embarras dans le choix des méthodes, un article de LOMHOLT et CHRISTIANSEN (1) nous apprenait, en effet, que de 1850 à 1917, soixante méthodes avaient été proposées, et, depuis lors, bien d'autres auteurs avaient indiqué des techniques nouvelles ou des modifications aux techniques déjà existantes.

Nous allons d'abord dégager les principes communs à toutes ces méthodes, puis nous analyserons les techniques que nous avons expérimentées, enfin nous décrirons la technique que nous avons adoptée.

A. — PRINCIPES DES MÉTHODES GÉNÉRALES DE DOSAGE DU MERCURE

Le schéma commun à toutes les méthodes utilisées est le suivant (1) : destruction des matières organiques, concentration du mercure, dosage du mercure.

1° Destruction de la matière organique

a) Dans le cas où cette matière est facile à détruire (urine), presque tous les auteurs, depuis LANAUX (1850), recommandent l'emploi de la méthode de FRÉSENIUS et BABO au chlore naissant : le liquide est additionné de 10 % d'acide chlorhydrique pur et chauffé au bain-marie, puis on ajoute peu à peu, au moyen d'un tube large, du chlorate de potasse et on poursuit la chauffe au bain-marie pendant 2 à 3 heures. On doit opérer avec un réfrigérant à

(1) Nous nous sommes inspiré, dans l'exposé des méthodes de dosage du mercure qui va suivre, de l'article consacré à ce métal, par M. Tiffeneau, dans le Dictionnaire de Physiologie de Richet (2).

reflux, car il y a, malgré les dires de certains expérimentateurs, des pertes en mercure par volatilisation ou par entraînement mécanique. Les auteurs récents paraissent être tous d'accord sur la nécessité de prendre des précautions pour éviter les pertes en halogénure de mercure. FABRE (3) conseille l'emploi du réfrigérant à reflux. KNUD O. MÖLLER (4) préconise la condensation des vapeurs qui s'échappent pendant la destruction. BOOTH, SCHREIBER et ZWICK (5) rejettent la méthode de FRÉSENIOUS et BABO pour cette même raison et emploient la destruction sulfopermanganique adoptée par LOMHOLT. Le mercure organique se trouve ainsi à l'état de chlorure mercurique dissous; on filtre, chasse l'excès de chlore et procède à la concentration en mercure.

b) Dans le cas d'organes, on peut employer le procédé de FRÉSENIOUS et BABO modifié par OGIER : on fait barboter l'acide chlorhydrique gazeux dans une bouillie d'organes additionnée de chlorate de potasse et maintenue au bain-marie, de cette façon l'oxydation a lieu, non plus seulement en surface, mais dans toute la masse. L'acide azotique seul, ou accompagné de catalyseurs d'oxydation, a été aussi fréquemment employé, notamment par DENIGÈS, qui l'additionne de permanganate de potasse, et par LOMHOLT, qui emploie l'acide fumant contenant un peu d'acide chlorydrique et une quantité déterminée de permanganate de potasse.

L'acide sulfurique avait été préconisé par ORFILA (1840) pour la destruction des matières organiques; IGEVSKI (1895) l'additionne de sulfate de potasse, PALME et LOMHOLT de permanganate de potasse. POUCHET emploie le mélange sulfonitrique. Dans le cas de l'emploi de l'acide sulfurique, la technique est analogue à celle indiquée par KJELDAHL, qui est très pratique, mais ne peut s'adresser qu'à des poids assez faibles de viscères à cause de la mousse abondante qui se produit et contraint à employer des ballons de forte capacité.

2° Concentration du mercure

Le plus souvent on s'adresse à l'hydrogène sulfuré qui fournit, en milieu acide, du sulfure de mercure pratiquement insoluble. Lors-

que la quantité de sulfure est faible, on peut additionner le liquide de sulfate de cuivre, le volumineux précipité de sulfure de cuivre adsorbe le faible précipité de sulfure de mercure et rend sa séparation, sans pertes, plus aisée. Les auteurs américains, dans l'article déjà cité (BOOTH, SCHREIBER et ZWICK) indiquent que si le sulfure de mercure est très dilué, il n'est pas quantitativement adsorbé par le sulfure de cuivre et proposent l'emploi d'hydrate de manganèse; le manganèse se trouvant déjà à l'état de sulfate puisqu'ils ont procédé à une destruction sulfopermanganique, il leur suffit d'alcaliniser la liqueur mercurielle avec de la soude avant le passage de l'hydrogène sulfuré.

Un certain nombre de techniques concentrent le mercure par réduction de ses sels à l'état de mercure métallique en faisant usage d'hydrogène naissant (zinc + acide chlorhydrique) ou de chlorure stanneux qui est un excellent agent de réduction rapide et totale des sels de mercure.

3° Dosage du mercure

a) *Par amalgamation.* — Les auteurs emploient généralement comme métal fixateur le cuivre (MERGET) ou l'or, ce dernier à l'état d'amiante dorée (SCHUMACHER, JUNG) paraît être particulièrement à recommander; l'amalgamation est plus facile et plus complète si on réduit préalablement les sels de mercure à l'état de mercure métallique par emploi de chlorure stanneux (FABRE). On peut ensuite faire la pesée (ou la micropesée) du métal amalgamé. On chauffe pour sublimer le mercure et on pèse à nouveau. De la différence entre les deux pesées on déduit le poids de mercure. Pour éviter les variations de poids dues à la dessiccation ou à la chauffe, divers auteurs ont proposé de recueillir le mercure sublimé, de le peser directement ou de le transformer en biiodure ou encore d'en faire un dosage colorimétrique.

b) *Par électrolyse.* — Méthode signalée dès 1860 par SCHNEIDER, qui n'est devenue absolument rigoureuse que depuis les travaux assez récents sur l'électrolyse. C'est la solution de sel de mercure

relativement concentrée que l'on électrolyse entre électrodes de cuivre (PALME) (6), ou mieux, d'or (LOMHOLT) (7), (BUCH-TALA) (8). On achève le dosage par pesée ou micropesée de la cathode dont on note l'augmentation de poids. Comme dans le cas de l'amalgamation, on peut aussi doser directement le mercure sublimé.

c) *Par volumétrie.* — Cette méthode, moins sensible, a été appliquée par DURET qui dosait le mercure par cyanimétrie et par RUPP et LEHMANN, qui employaient le sulfocyanure d'ammonium en présence d'alun de fer comme indicateur, chaque dixième de centimètre cube de solution titrée correspondant à un demi-milligramme de mercure.

d) *Par colorimétrie.* — Ces dosages permettent un titrage relativement rapide de quantités assez faibles de mercure soit à l'état métallique, soit à l'état de sulfure de mercure mis en suspension aussi homogène que possible dans une petite quantité de liquide. On compare cette suspension à une suspension obtenue avec une solution titrée de sel de mercure servant d'étalon. La stabilité de ces suspensions est un facteur essentiel de la précision du dosage. Aussi, pour l'augmenter, certains auteurs ont-ils proposé l'addition de divers adjuvants : gomme arabique (KOHNS-ABREST), gélatine (AUTENRIETH), acide formique ou acétique (PROCTER, HEINZELMANN).

e) *Par mesure du mercure à l'état de globule ou de colonne.* — BOOTH, SCHREIBER et ZWICK (5), après avoir isolé le mercure à l'état de sulfure, traitent ce corps dans un tube de forme spéciale par un mélange de chromate de plomb et de magnésie, et chauffent 2 heures à 550°. Le mercure est condensé dans un tube effilé, décapé à l'acide chlorhydrique, amené dans la partie calibrée du tube; on lit la longueur de la colonne de mercure (on ramène cette longueur à la température de 0°) et on déduit le poids de mercure en se servant d'une courbe d'étalonnage livrée avec l'appareil. La sensibilité atteint 0 mg. 01 de mercure à la dilution de 5 mg. par litre.

BODNAR et SZEP (9), s'inspirant de la méthode de

RAASCHOU (10), concentrent le mercure, transformé en chlorure mercurique, dans un petit volume de liquide, ils l'additionnent de sulfate de cuivre et y plongent un morceau de fil de fer, l'amalgamation est complète en 2 minutes. En chauffant le fer amalgamé, on sublime le mercure dans un tube effilé, on ajoute de l'alcool et on rassemble le mercure par centrifugation, on verse le mercure sur une lame de microscope; le diamètre du globule, lu au microscope du microscope, permet d'évaluer le poids du mercure, ce poids est $p = 13,552 \times \pi \times \frac{d^3}{6}$, d étant le diamètre du globule

Cette méthode permettrait à ses auteurs l'évaluation du dix millième de milligramme de mercure.

B. — CRITIQUE DES MÉTHODES DE DOSAGE QUE NOUS AVONS EXPÉRIMENTÉES

De toutes les méthodes dont nous avons schématisé le principe, nous avons d'abord écarté celles qui se terminaient par une pesée, car nous ne possédions pas, au moment où ces recherches ont été entreprises, de balance d'une suffisante sensibilité. Nous avons donné la préférence aux méthodes qui n'exigeaient pas d'appareillage spécial ou dont l'exécution nous apparaissait la plus simple. Aussi notre choix s'est-il d'abord fixé sur la méthode classique, faisant appel à la colorimétrie, décrite dans le traité de toxicologie de KOHN-ABREST (11).

Méthode décrite par Kohn-Abrest. — Elle comprend essentiellement les opérations suivantes :

1° Destruction de la matière organique ; dans le cas des urines on emploie la méthode de FRÉSÉNIUS et BABO; dans le cas des tissus on préfère l'eau régale.

2° Concentration du mercure qui a été transformé en sublimé dans l'opération précédente, par action de l'hydrogène sulfuré. Le précipité impur de sulfure est repris, sans élévation de tempé-

rature, par le mélange d'acide nitrique et de perhydrol et le mercure est de nouveau précipité par l'hydrogène sulfuré à l'état de sulfure qui, cette fois, est à peu près pur.

3° Le sulfure de mercure est dissous à froid dans une petite quantité d'eau régale, dont on évapore l'excès, à froid, dans le vide; l'évaporation, devant être totale, est souvent longue.

4° Le mercure, qui se trouve à l'état de sublimé, est dissous dans une petite quantité d'eau et amalgamé au moyen d'un fil de cuivre.

5° L'amalgame est alors chauffé de façon à sublimer le mercure sous forme d'un anneau métallique.

6° On transforme le mercure en biiodure de mercure par action de l'iode légèrement chauffé jusqu'à émission de vapeurs.

7° Enfin, le biiodure, dissous dans l'iodure de potassium est additionné d'une solution saturée d'hydrogène sulfuré et d'un peu de gomme arabique; la coloration obtenue est comparée au colorimètre à celle fournie en traitant de même manière une solution de sublimé à titre connu.

Cette technique est extrêmement laborieuse, et, dans nos expériences de contrôle, nous n'avons pu éviter des pertes importantes, surtout lors de l'amalgamation et de la sublimation. Les difficultés que nous avons ainsi rencontrées dans l'application de cette méthode nous ont incité à faire l'essai d'un autre procédé; nous avons étudié celui indiqué par HEINZELMANN (12) dont la simplicité relative nous avait séduit et que son auteur appliquait au dosage du mercure dans l'urine.

Méthode de Heinzelmann. — Dans un ballon de 1 litre de capacité on détruit $\frac{1}{2}$ litre d'urine avec 50 cc. d'acide chlorhydrique ($d = 1,12$) et 5 gr. de chlorate de potasse, c'est le procédé de FRÉSÉNIUS et BABO, mais HEINZELMANN introduit le chlorate en une seule fois au début de l'opération et non par petites portions (1). Après un court moment d'ébullition, l'urine qui était devenue rouge, passe au jaune clair; la destruction est alors jugée suffisante; on laisse refroidir jusqu'à une température de 70° et

(1) Pour éviter les pertes pendant la destruction des matières organiques de l'urine, nous avons surmonté le ballon d'un réfrigérant à reflux.

on ajoute 10 gr. de zinc « purissime ». On laisse 12 heures en contact, on décante le liquide et lave les morceaux de zinc plusieurs fois à l'eau. On ajoute ensuite 50 cc. d'acide chlorhydrique fumant ($d = 1,18$). La réaction est d'abord tumultueuse; le zinc doit se dissoudre entièrement en quelques minutes, sinon on hâtera sa dissolution en chauffant quelques instants. On ajoute alors 20 gr. d'acétate de potasse et lorsque l'élévation de température produite s'est dissipée, on verse le liquide dans un vase haut et étroit portant deux traits de jauge, l'un à 90, l'autre à 100 cc. (éprouvette de HEHNER); on affleure avec de l'eau distillée jusqu'au trait de jauge inférieur. On prépare ensuite une solution étalon de la façon suivante : on dissout 10 gr. de zinc dans 50 cc. d'acide chlorhydrique ($d = 1,18$) on ajoute 20 gr. d'acétate de potasse, 5 à 10 cc. d'une solution de sublimé à 0 gr. 271 pour mille (5 cc. de cette solution contiennent un milligramme de mercure). On verse le tout dans une deuxième éprouvette de HEHNER et on amène avec de l'eau distillée jusqu'au trait de jauge inférieur. On complète alors à 100 cc. dans les deux éprouvettes par addition d'une solution saturée d'hydrogène sulfuré. On laisse 5 minutes en contact et on regarde les deux vases, disposés sur fond blanc, dans leur axe, de haut en bas. On égalise les teintes dans les deux éprouvettes en retirant peu à peu du liquide dont la coloration est la plus intense.

Les quantités de mercure contenues dans les deux éprouvettes sont alors égales, et une simple règle de trois permet de calculer la quantité de mercure existant dans l'urine analysée.

La stabilité de la suspension de sulfure de mercure est renforcée par la présence d'acide acétique; elle dure une vingtaine de minutes environ.

Cette technique, qui a l'avantage de la rapidité, n'a pas donné, entre nos mains, de résultats satisfaisants : souvent le zinc se dissout plus ou moins complètement dans le liquide acide provenant de la destruction de l'urine et l'amalgamation est défectueuse; de plus, l'appréciation de la coloration des suspensions de sulfure de mercure dans l'éprouvette de HEHNER est plus délicate encore que celle faite au colorimètre dans la méthode décrite par KOHN-ABREST.

D'ailleurs, dès 1913, LOMHOLT et CHRISTIANSEN (7), avaient signalé les difficultés et l'insécurité qu'il y a à comparer les couleurs de solutions colloïdales peu stables.

Un procédé de dosage pondéral du mercure, engagé dans une combinaison lourde, indiqué tout récemment par SPACU et SUCIU (13) et transformé par ces auteurs en microdosage a ensuite retenu notre attention.

Méthode de Spacu et Suci. — Le principe, très original, de cette méthode est le suivant. Le mercure, à l'état d'iodomercurate de potassium réagit sur le nitrate de cuivre et l'éthylène diamine en donnant de beaux cristaux bleu-violet presque insolubles dans l'eau, insolubles dans l'alcool et l'éther, faciles à rassembler et à peser. On peut schématiser cette technique de la façon suivante : après destruction de la matière organique et concentration du mercure par un procédé quelconque (les auteurs n'en préconisent aucun n'ayant pas appliqué leur méthode à la toxicologie), on traite la solution mercurielle amenée à un volume de 40 à 100 cc., (solution qui doit être neutre ou faiblement ammoniacale), par un excès d'iodure de potassium. On porte à ébullition et on ajoute de l'éthylène diamine $\text{NH}^2\text{-CH}^2\text{-CH}^2\text{-NH}^2$ et du sulfate de cuivre. On laisse refroidir en agitant de temps en temps. Il se forme des cristaux complexes répondant à la formule



On filtre sur un petit filtre en porcelaine, on lave les cristaux avec de l'eau contenant 1 à 2 pour mille d'iodure de potassium et 1 pour mille de la combinaison cristallisée d'éthylène diamine et de sulfate de cuivre, puis on fait des lavages à l'alcool et à l'éther, on sèche 10 à 15 minutes dans le vide et on pèse avec précision. Le facteur par lequel il faut multiplier l'augmentation de poids du filtre pour avoir le poids de mercure est particulièrement avantageux, il est 0.2249, c'est-à-dire que le poids du complexe est 4 fois $\frac{1}{2}$ plus élevé que celui du mercure combiné.

Nous avons appliqué cette technique à des solutions de sels de mercure à des titres connus pour juger de la précision qu'elle pouvait nous donner, nous n'avons pu parvenir à des rendements quan-

titatifs, peut-être parce que les renseignements fournis par les auteurs dans la publication de leur technique étaient assez peu circonstanciés. Nous n'avons pas prolongé l'essai que nous faisons de cette méthode car nos recherches en collaboration avec D. BROUN et J. SFIRAS nous ont conduit à une technique (14) dont l'emploi nous donne satisfaction et que nous allons maintenant décrire.

C. — DESCRIPTION DE LA MÉTHODE UTILISÉE DANS NOS DOSAGES

La pratique courante de la méthode de BAUDOUIN pour la détermination de la glycémie (15) nous a incité à tenter le dosage volumétrique du mercure au moyen de l'iode. Nos premiers essais ont porté sur le dosage du mercure isolé à l'état d'anneau dans la méthode indiquée par KOHN-ABREST. L'anneau de mercure étant dissous dans l'iodure de potassium, l'iodomercurate ainsi formé est réduit par le formol en milieu alcalin (16 et 17) et le mercure est ensuite oxydé par de l'iode dont on titre l'excès par de l'hyposulfite centinormal. Employant du formol commercial, nous nous sommes toujours trouvé gêné dans l'appréciation de la décoloration de l'empois d'amidon, la coloration subsistant même après addition de la quantité d'hyposulfite de soude théoriquement nécessaire pour neutraliser tout l'iode. Pour éviter cet inconvénient, nous avons centrifugé le mercure réduit par le formol en présence de sulfate de baryum. Après deux lavages à l'eau, il ne reste que des traces insignifiantes de formol.

Nous avons ensuite remarqué qu'il est inutile d'isoler le mercure par amalgamation et que la réduction par le formol est aisée sur le résidu d'évaporation de l'eau régale.

Enfin, pour rendre nos dosages plus rapides, nous avons préféré l'emploi du brome à celui de l'eau régale pour la dissolution du sulfure de mercure, ainsi que le faisait PALME (6). Avec l'eau régale, en effet, il fallait procéder à une évaporation dans le vide

d'une durée de 24 à 48 heures pour chasser l'excès d'acide sans élévation de température, ce qui aurait occasionné des pertes en mercure. Au contraire, dans le cas du brome, la présence d'un excès de ce corps ne gêne pas la réduction par le formol en milieu alcalin. Le brome étant alors transformé en hypobromite, nous avons pensé à utiliser ce corps, plus maniable que le brome ou l'eau de brome, pour solubiliser le sulfure de mercure et, de fait, la solution d'hypobromite, utilisée couramment dans les laboratoires pour les dosages d'urée, dissout très bien le sulfure de mercure.

Ces diverses remarques nous ont conduit à la technique simplifiée suivante :

TECHNIQUE

1° Solutions nécessaires

a) Hypobromite de soude : Obtenue en mélangeant volumes égaux des solutions suivantes :

LIQUEUR A :

Brome	8 cc. 5
Bromure de potassium.....	50 gr.
Eau distillée.....	82 cc.

LIQUEUR B :

Lessive de soude.....	55 cc.
Iodure de potassium.....	0 gr. 20
Eau distillée Q.S. p.....	100 cc.

b) Solution acide d'iodate de potassium :

Iodate de potassium pur.....	1 gr. 783
Acide sulfurique à 5 % en vol., q.s.p.	1000 cc.

c) Solution iodomercurielle :

Iodure mercurique.....	3 gr. 60
Iodure de sodium desséché.....	12 gr.
Eau distillée Q.S. p.....	100 cc.

d) Hyposulfite centinormal. Obtenu extemporanément par dilution d'hypo-sulfite décinormal.

e) Empois d'amidon.

2° Destruction des matières organiques

Dans le cas de l'urine, la destruction est opérée à l'aide de chlore naissant fourni par le mélange acide chlorhydrique-chlorate de potasse. L'addition, en une seule fois, au début de l'opération de

la totalité du chlorate n'a jamais donné lieu à des accidents pas plus que le chauffage à feu nu plutôt qu'au bain-marie comme le conseillaient FRÉSÉNIUS et BABO. De cette façon, l'appareil a pu être simplifié et l'opération conduite avec une rapidité plus grande. On ajoute à l'urine environ 10 % de son volume d'acide chlorhydrique et 1 % de chlorate de potasse. On opère dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. La chauffe à feu nu, d'abord lente, est amenée ensuite assez rapidement jusqu'à la température d'ébullition. La destruction est généralement totale au bout d'une demi-heure d'ébullition. Il est bon de chasser l'excès de chlore par un courant de gaz sulfureux fourni par un siphon, le gaz sulfureux dissous étant ensuite chassé par une courte ébullition. (FABRE) (3).

Dans le cas de tissus (sang, foie, reins, etc...) on fait l'attaque par le mélange acide chlorhydrique et acide azotique. Les tissus convenablement divisés sont additionnés de leur poids d'acide chlorhydrique au $\frac{1}{2}$ et d'un peu de chlorure manganeux qui catalyse l'oxydation, puis placés dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule à robinet contenant l'acide azotique à 36° B^é. On amène lentement à ébullition et on fait ensuite tomber peu à peu de l'acide nitrique tout en maintenant l'ébullition. La durée de l'attaque varie avec la nature des tissus et demande en général de 2 à 4 heures.

3° Isolement du mercure

La liqueur provenant de l'opération précédente est refroidie et filtrée. Puis on fait passer dans le filtrat un courant d'hydrogène sulfuré pendant au moins une heure. On ajoute alors quelques centimètres cubes d'une suspension dans l'eau de sulfate de baryum à 10 %, on agite et on laisse au repos, en vase clos, pendant une nuit. Le sulfate de baryum se rassemble au fond du récipient entraînant les sulfures et du soufre. Le liquide surnageant, qu'il soit limpide ou légèrement troublé par la présence d'un peu de soufre colloïdal est facile à décanner.

On filtre le petit volume de liquide contenant le sulfate de

baryum et les sulfures sur un filtre en verre poreux d'Iéna et après deux lavages à l'eau, on transporte (à l'aide d'un agitateur effilé) la plus grande partie du précipité dans un petit cristalliseur à fond plat; la partie du précipité qui reste sur le filtre est épuisée au moyen de quelques centimètres cubes d'hypobromite que l'on verse ensuite dans le cristalliseur.

On laisse l'hypobromite une heure en contact avec les sulfures en agitant de temps en temps; puis on filtre sur un petit filtre dans un tube à centrifuger. On ajoute ensuite 1 cc. de suspension de sulfate de baryum, 1 à 2 cc. de lessive de soude, et 3 à 5 cc. de formol à 40 % et on plonge le tube pendant 3 minutes dans un bain-marie bouillant.

S'il y a du mercure, le sulfate de baryum, rassemblé à la partie inférieure du tube à centrifuger, apparaît plus ou moins coloré en gris par suite de la libération de mercure métallique dans un état de division extrême. Pour enlever l'excès de brome et de formol, produits qui perturberaient le dosage ultérieur, il suffit de centrifuger trois fois en lavant à chaque fois le culot de centrifugation avec de l'eau et prenant soin à chaque lavage, de remettre le sulfate de baryum en suspension dans le liquide.

4° Dosage du mercure

Nous employons la technique de BAUDOUIN et LEWIN (15) modifiée par FLEURY et MARQUE (18).

Au culot de centrifugation, on ajoute 1 cc., exactement mesuré, d'iodate acide (réactif b) ; 1 cc. de solution iodomercurielle (réactif c).

On met le sulfate de baryum en suspension en s'aidant d'un agitateur, on attend quelques minutes ; au moyen de 2 à 3 cc. d'eau, on lave l'agitateur et les parois du tube, on ajoute quelques gouttes d'empois d'amidon et verse goutte à goutte, à l'aide d'une microburette, de l'hyposulfite au centième normal jusqu'à décoloration.

5° Calcul

L'équation $\text{Hg} + 2\text{I} \rightarrow \text{HgI}_2$ montre que 200 gr. de mercure correspondent à 2 atomes-grammes d'iode, donc à 2 molécules-grammes d'hyposulfite, c'est-à-dire qu'un centimètre cube d'hypo-sulfite au centième normal correspond à 1 milligramme de mercure.

On déterminera la quantité d'hyposulfite nécessaire pour décolorer un centimètre cube de la solution d'iodate acide additionnée d'iodure, soit Ncc (théoriquement $N = 5$). Si dans l'expérience précédente on a employé $n \text{ cm}^3$, c'est qu'il y avait $(N - n)$ milligrammes de mercure dans le tissu étudié.

S'il y a plus de 5 mg. de mercure, il faut ajouter un deuxième cc. d'iodate et le nombre de milligrammes de mercure sera donné par l'expression $(2N - n)$.

Résultats

1° On a traité une quantité connue de sublimé par cette méthode. Dans une première expérience, au lieu de 2 mg. de mercure, on retrouve 1 mg. 91 et, dans une deuxième expérience, au lieu de 2 mg. 95 on retrouve 3 mg. 03.

2° Une solution de sublimé introduite dans un rein a permis de retrouver 1 mg. 90 sur 2 mg. mis en œuvre.

3° Un rein ayant été détruit, on a effectué un dosage à blanc sans ajouter de mercure, et on a employé 4 cc. 54 d'hyposulfite alors que l'iodate pur en avait exigé 4 cc. 55.

4° Nous avons voulu apprécier les limites de sensibilité que comportait notre technique. Dans un premier essai, nous avons ajouté à une urine 0 mg. 18 de mercure à l'état de sublimé et nous en avons trouvé 0 mg. 27 par le dosage. Pour les concentrations plus fortes, en partant de 18 mg de mercure sous forme de sublimé, nous en avons retrouvé 17 mg. 6.

Ces résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

ÉTAT DU MERCURE	MERCURE CONTENU DANS LA PRISE D'ESSAI EN MG.	MERCURE TROUVÉ EXPÉRIMENTALE- MENT EN MG.
Solution de sublimé	2.0	1.91
— — —	2.95	3.03
Sublimé introduit dans un or- gane	2.0	1.90
Sublimé introduit dans une urine	0.18	0.27
Sublimé introduit dans une urine	18.0	17.6
Expérience témoin	0	0.01

Ces résultats nous montrent que cette technique permet un dosage suffisamment précis des quantités de mercure de l'ordre du milligramme. Pratiquement on peut estimer que les dosages portant sur plus de $\frac{1}{2}$ mg. de mercure auront une approximation jamais inférieure à 5 %. C'est d'ailleurs une approximation au moins égale à celle qu'obtenait PALME (6) dans sa méthode électrolytique. Dans le tableau ci-dessous se trouvent les chiffres fournis par PALME.

ÉTAT DU MERCURE	MERCURE CALCULÉ EN MG.	MERCURE TROUVÉ EXPÉRIMENTALE- MENT EN MG.
Mercure minéral	0.8	0.6
— — —	11.3	11.1
Mercure organique	0.6	0.5
— — —	20.0	19.7

La méthode que nous avons adoptée ne permet pas, ainsi qu'il résulte de nos chiffres cités plus haut, de doser avec précision les quantités de mercure de l'ordre du dixième de milligramme. Elles peuvent du moins être décelées avec certitude car ces faibles quantités se rassemblant à la partie supérieure du culot de sulfate de baryum lors de la première centrifugation lui communiquent une teinte grise très nette.

CHAPITRE II

DESTINÉE DES COMPOSÉS MERCURIELS DANS L'ORGANISME

(Localisation, Elimination)

Ainsi que nous l'avons fait remarquer antérieurement, de nombreux chimistes et pharmacologues se sont préoccupés et se préoccupent encore actuellement de la localisation et de l'élimination des composés mercuriels. Comme eux, nous pensons que c'est là un bon moyen d'analyser les propriétés de corps nouveaux et que l'on peut acquérir par l'étude de ces facteurs d'utiles renseignements sur les applications thérapeutiques dont ces corps sont susceptibles.

Tous les expérimentateurs sont d'accord pour noter que la destinée du mercure dans l'organisme dépend essentiellement du mode d'introduction du composé mercuriel, de la nature chimique de ce composé, de la dose à laquelle on l'injecte, du temps qui s'écoule entre l'injection et l'analyse, de la nature de l'animal sur lequel porte l'essai.

Toutes les expériences que nous avons faites ont eu lieu sur le chien et le mode d'introduction de la substance était la voie sous-

cutanée ou intramusculaire, et la voie intraveineuse. Ces voies d'introduction sont, en effet, plus sûres que la voie buccale car, par cette dernière voie, la pénétration du mercure dans l'organisme est relativement faible surtout s'il s'agit de composés insolubles, et dépend aussi de leur action irritante phlogogène (effet purgatif) qui retarde la résorption.

Dans la première partie de ce chapitre, nous donnerons une nomenclature des composés chimiques essayés.

Puis nous analyserons les expériences que nous avons effectuées se rapportant à la toxicité de ces produits et à la destinée du mercure dans l'organisme.

Enfin, groupant les résultats fournis par ces diverses expériences, nous indiquerons, pour chaque tissu étudié, la localisation du mercure en précisant si le produit essayé est soluble ou non, s'il est injecté par voie veineuse ou par voie musculaire.

A. — Nomenclature des composés chimiques essayés. — Les composés étudiés, corps nouveaux, préparés au Laboratoire de M. le Professeur TIFFENEAU ⁽¹⁾, à l'exclusion de l'un d'eux, l'hydroxymercuripropanolamide de l'acide orthoacétyloxybenzoïque, sont des dérivés organiques du mercure. Dans ces composés une des valences du mercure est liée à un radical organique variable (allylle, heptène, etc...), l'autre valence étant liée soit à du chlore, soit à un acide, soit à un noyau barbiturique. L'union du mercure par l'une de ses valences, à un groupement barbiturique avait été réalisée dès 1917 par ZIELER (19) lorsqu'il avait introduit le Novasurol dans la thérapeutique; ce corps qu'on avait d'abord utilisé pour son activité antisiphilitique, fut ensuite reconnu comme possédant d'incontestables et de précieuses propriétés diurétiques (20). La toxicité du Novasurol n'étant pas négligeable, les chimistes s'étaient engagés dans une voie un peu différente et de nouveaux diurétiques, de constitution voisine du Novasurol mais ne possédant pas de noyau barbiturique furent

⁽¹⁾ Ces corps ont été préparés par Jeanne Lévy et J. Sfras; leur mode d'obtention et leur étude chimique seront publiés prochainement.

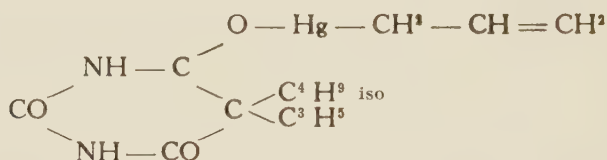
successivement employés en thérapeutique : le Salyrgan, fabriqué par MEISTER-LUCIUS et le Neptal ou 440 B de MM. E. FOURNEAU et A. GIRARD.

Pensant que l'étude d'autres dérivés barbituriques du mercure pourrait ne pas être sans intérêt, nous avons étudié les composés suivants préparés au laboratoire de M. TIFFENEAU et appartenant à ce groupe :

1° Un dérivé isobutylallylmalonyl urée dont la constitution exacte n'est pas encore fixée et qui a reçu le N° 279 de notre nomenclature (1).

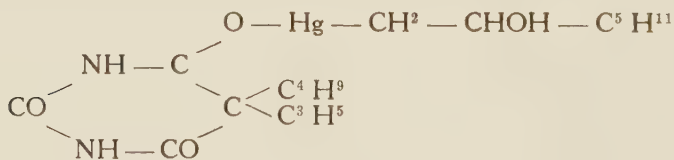
(N° 279)

2° L'isobutylallylbarbiturate de mercure allyle, qui répond à la formule :



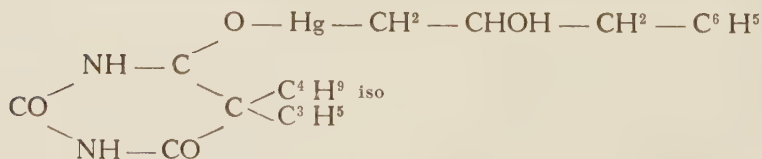
(N° 278)

3° L'éthylbutylbarbiturate de mercure heptanol²



(N° 276)

4° L'isobutylallylbarbiturate de mercure phényl³ propanol²

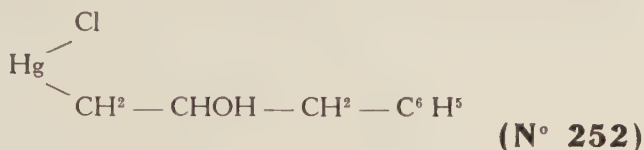


(N° 275)

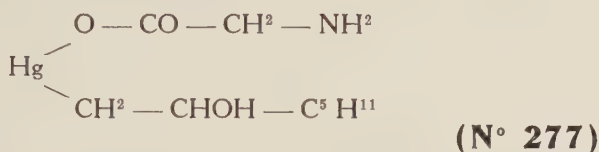
(1) Pour faciliter la lecture de ce travail, nous désignerons souvent les produits par le numéro d'ordre qui leur a été assigné plutôt que par leur nom en nomenclature chimique.

Les autres corps que nous avons étudiés ne possèdent pas de noyau barbiturique. Chez le premier d'entre eux le mercure est relié à un atome de chlore par une de ses valences, chez les deux autres il est relié à une fonction acide.

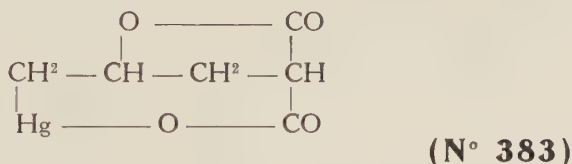
Le chlorure de mercure phényl³ propanol² répond à la formule



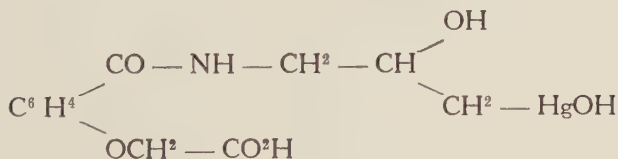
Le glycocollate de mercure heptanol² dont la formule est :



La lactone du propane malonate de mercure qui a pour formule :



Enfin nous avons étudié l'hydroxymcuripropanolamide de l'acide orthoacétyloxybenzoïque ou Neptal, corps dont la synthèse est due à MM. FOURNEAU et GIRARD et qui répond à la formule :



(Neptal)

A notre connaissance, en effet, aucune étude de l'action du Neptal sur l'animal n'avait été publiée jusqu'à celle, toute récente, qu'en firent FOURNEAU et MELVILLE (21) et dont la publication a été postérieure au début de nos recherches sur ce sujet.

B. — Expériences portant sur la toxicité, l'activité pharmacologique, la destinée dans l'organisme des composés mercuriels. — Nos expériences avaient surtout pour but de montrer si les produits que nous essayions possédaient une action pharmacologique susceptible d'applications cliniques. Nous avons procédé comme il suit. Lorsqu'une expérience paraissait nous donner des résultats intéressants (localisations cérébrales ou augmentation de la diurèse), nous instituions immédiatement des expériences de contrôle. Au contraire, si un produit nous apparaissait comme toxique à faible dose, sans présenter de propriétés pharmacodynamiques typiques, nous ne procédions pas à d'autres expériences afin d'épargner notre matériel de laboratoire et nous renoncions à pousser son étude plus avant. ⁽¹⁾

Etude du chlorure de mercure phényl₃ propanol₂
(Produit 252) ⁽²⁾ — $C^5H^5-CH^2-CHOH-CH^2-Hg-Cl$.

Pour préparer ce corps on fait agir l'acétate de mercure sur l'allylbenzène en milieu alcalin, puis on traite le produit de cette réaction par une solution de chlorure de sodium. Le chlorure de mercure phényl₃ propanol₂ précipite; on le purifie par cristallisation dans le benzène. On obtient ainsi un produit cristallin blanc fondant à 60° C. au bloc MAQUENNE et titrant 54 % de mercure.

Ce produit étant liposoluble sera injecté en solution dans l'huile d'olive, tiédie au bain-marie pour faciliter la solution.

Les trois premières expériences effectuées nous renseignent sur l'ordre de grandeur de la toxicité du produit; on peut la fixer approximativement à 0 g. 01 par kg. de chien.

Les deux expériences suivantes mettent en évidence que le composé 252 possède rapidement, même à dose faible, une action inhibitrice sur la sécrétion urinaire, et qu'il ne peut donc être employé comme diurétique.

⁽¹⁾ Nous nous pensions autorisé, en effet, à conduire notre travail de cette manière lorsqu'un animal en expérience recevait les premières des injections espacées que nous pratiquions sans présenter de troubles graves, parce qu'ainsi nous pouvions exclure l'hypothèse d'une sensibilité particulière du chien pour le produit essayé.

⁽²⁾ Dans cette étude, nous énumérerons les divers corps essayés dans l'ordre où nous avons effectué nos expériences et sans tenir compte des analogies chimiques qui existent entre ces corps et que nous avons mentionnées précédemment.

Etude de la toxicité

1^{re} expérience : Chien (b) ♂ 4 kg.

Le produit est injecté par voie intraveineuse dans la saphène externe, sans dénuder. La première injection a lieu le 25 novembre, elle est de 0 cc. 8 correspondant à 0 gr. 016 de produit et contenant 8 mg. 6 de mercure. L'animal supporte parfaitement cette première injection et urine normalement les jours suivants :

26 novembre :	520 cc. d'urine
27 novembre :	480 cc. —
28 novembre :	485 cc. — etc...

Le chien est conservé en cage pendant vingt jours et ne présente aucun signe d'intoxication mercurielle. La présence du mercure n'a pas été recherchée dans les urines des premiers jours. Le 10 décembre, quinze jours après la première injection, dans un dosage portant sur un mélange d'urines des quelques jours qui avaient précédé, on trouve dans un volume de 500 cc. un quart de mg. de mercure.

Le 16 décembre, on procède à une seconde injection; on injecte 1 cc. 5 de solution huileuse correspondant à 0 gr. 02 de produit, soit 10 milligr. 8 de mercure. Le lendemain on recueille 630 cc. d'urine et l'analyse révèle la présence d'un quart de milligramme de mercure.

Le surlendemain, 18 décembre, le volume d'urine émis tombe à 210 cc. et, chose curieuse, cette urine ne contient pas de mercure.

L'animal affaibli, est sacrifié, les organes ne sont pas prélevés, cette expérience ayant eu pour seul but de nous fixer sur la toxicité du produit essayé.

Deuxième expérience. — Chien (c) ♂ 6 kg.

Le produit est injecté par voie intraveineuse dans la saphène externe sans dénuder.

L'injection a lieu le 3 décembre; elle est de 1 cc. 2 de solution huileuse, correspondant à 0 gr. 02 de produit, soit à 10 milligr. 8 de mercure. Pendant les vingt-quatre premières heures, le chien n'urine pas. Le jour suivant, 5 décembre, il urine 500 cc. et le 6 décembre, 220 cc. L'animal est très dyspnéique et meurt dans la nuit du 6 au 7 décembre. A l'autopsie, les poumons sont très rouges, injectés de sang, toutefois, plongés dans l'eau, ils ne s'y enfoncent pas.

Voici les résultats que nous ont donné les dosages que nous avons pratiqués :

Urine du 5 décembre (500 cc.) : $\frac{3}{4}$ de milligr. de mercure.
Urine du 6 décembre (220 cc.) : $\frac{1}{2}$ milligramme de mercure.
Reins : 1 milligramme de mercure.
Foie : 1 milligr. $\frac{3}{4}$ de mercure.
Cerveau : 0.

Troisième expérience. — Chien (d) ♂ 5 kg.

Le produit est injecté par voie intramusculaire dans la région fessière.

La première injection a lieu le 9 décembre; elle est de 1 cc. 2 de solution huileuse correspondant à 0 gr. 02 de produit, soit à 11 milligr. 8 de mercure.

Dans le tableau ci-dessous se trouvent indiqués les volumes d'urine que nous avons recueillis et les quantités de mercure qu'ils contenaient.

DATES	INJECTIONS INTRAMUSCULAIRE	VOLUME D'URINE EN CC.	QUANTITÉ DE MERCURE ÉLIMINÉE EN MILLIGR.	CARACTÈRES DE L'URINE
9 Décemb.	0 gr. 02			
10 —		650	1/10 env.	normale
11 —		750	1/2	normale
12 —	0 gr. 02	720	1/2	normale
13 —		950	0	normale
14 —		100	0	colorée, vert noirâtre, très riche
15 —		100	0	en pigments biliaires, traces d'albumine
16 —		100	0	
17 —		100	0	moins colorée,
18 —		85	0	contenant des traces d'albumine
19 —		100	0	

Dans toutes ces urines du 13 au 19 décembre, il n'a pas été retrouvé de mercure. Comme dans la deuxième expérience, l'oligurie s'est accompagnée d'une cessation de l'élimination mercurielle.

L'animal est gardé jusqu'au 6 janvier, date à laquelle il a repris son poids primitif. Il est sacrifié à cette date après avoir servi à une expérience de diurèse sur le chien anesthésié.

Dans le foie, prélevé à l'autopsie, on ne retrouve à l'analyse que 3/4 de milligramme de mercure.

Nota : Les dosages de mercure ont été faits dans cette série d'expériences par la méthode classique décrite dans le traité de chimie toxicologique d'Ogier et Kohn-Abrest, la lenteur des opérations de cette méthode et leur difficulté nous ont empêché de faire tous les dosages qui eussent été nécessaires pour avoir un tableau complet de la destinée du mercure après injection de ce produit.

Les trois expériences relatées ci-dessus nous renseignent approximativement sur la toxicité du produit essayé.

On sait combien est difficile la définition de la toxicité en pharmacologie. Une définition particulière de ce que l'on entend par toxicité devrait être donnée pour chaque groupe de médicaments. C'est ainsi que pour les acides aminoarsénoïques, depuis les travaux de LAUNOY (22) on admet la nécessité d'essais statistiques indiquant la mortalité produite par l'injection d'une même quantité de produit à un lot d'animaux. En ce qui concerne les dérivés mercuriels, doit-on appeler dose mortelle minima celle qui amène la mort en quelques minutes (intoxication suraiguë), en un ou deux jours (intoxication aiguë), en une à deux semaines? Doit-on considérer comme toxique une injection qui amène des phénomènes morbides dont l'animal semble se remettre complètement en trois semaines? SCHMIDL (23) définit une dose toxique minima qui est celle amenant la mort d'un lapin en sept jours. Plus récemment, E. FOURNEAU et MELVILLE (21) définissent la dose toxique minima comme étant le nombre de grammes de corps qui, en injection intraveineuse, amène l'amaigrissement et la mort en sept à quatorze jours d'un animal soumis au régime de base qui avait laissé constant son poids les jours qui ont précédé l'expérience.

Comprise de cette façon rationnelle, la détermination de la toxicité exige un grand nombre d'expériences, et l'emploi d'un animal de petite taille (lapin) s'impose. Ayant effectué nos essais sur le chien, nous n'avons pu tenter une détermination rigoureuse de la toxicité; nous nous sommes contenté de constater que, même à dose faible, le produit que nous essayions était notablement toxique. La dose de 0 gr. 02 par voie intraveineuse était rapidement mortelle dans la deuxième expérience, la dose de 0 gr. 04 faite en deux injections amenait des troubles graves de la nutrition et de la diurèse que ce soit par voie intraveineuse (première expérience) ou intramusculaire (troisième expérience).

Par conséquent, la dose de un centigramme par kilogramme d'animal doit être considérée comme toxique.

Etude de l'action diurétique

Quatrième expérience. — Cette expérience, ainsi que la suivante, ont pour objet l'étude des variations instantanées de la diurèse sous

l'action du produit essayé. Bien que l'élimination urinaire du mercure ait été très lente et qu'elle soit le plus souvent parallèle à l'activité diurétique, nous avons voulu contrôler l'absence de pouvoir diurétique pour le produit essayé.

La méthode employée dans ces expériences est la suivante : le chien est anesthésié profondément, généralement au moyen de chloralose injecté dans la saphène externe dénudée en solution dans 60 à 100 volumes de sérum physiologique, à la dose de 0 gr. 12 par kg. d'animal. Le chien étant alors attaché sur le dos on fait une incision au bistouri le long de la ligne médiane dans la partie inférieure de l'abdomen. On incise les plans musculaires, écarte le péritoine et atteint facilement la vessie. On fait subir à la vessie un mouvement de rotation de façon à mettre à nu sa face dorsale et, sur les côtés, dans les replis du péritoine, on trouve facilement les uretères, on les dénude, les incise, et enfonce dans chaque uretère une fine sonde urétérale en gomme jusqu'à ce que son extrémité s'engage dans le bassinet. Au bout d'un temps variable (inférieur à une demi-heure), lorsque le chien n'a pas été trop fortement traumatisé, la diurèse se rétablit, normale. On peut alors compter les gouttes d'urine qui s'échappent de la sonde dans l'unité de temps ou bien recueillir l'urine dans une éprouvette graduée et lire le volume émis en un temps donné; on peut encore enregistrer les gouttes au fur et à mesure qu'elles tombent, grâce aux tambours de MAREY. Nous avons en général combiné les deux dernières méthodes, l'un des uretères était utilisé à l'inscription graphique tandis que l'urine qui s'échappait de l'autre uretère était recueillie dans une éprouvette graduée.

Chien (a) ♂ 5 kg. 400

Une injection intraveineuse d'une solution huileuse correspondant à 0 gr. 04 de produit ne modifie pas sensiblement la diurèse; des injections consécutives de 0 gr. 02, 0 gr. 03, 0 gr. 04 amènent un ralentissement de plus en plus considérable de la diurèse bientôt suivi d'une anurie totale et durable.

On ne retrouve pas de mercure dans l'urine de début; on en trouve des traces au bout d'un certain temps. Dans le foie, bien que l'expérience ait duré relativement peu de temps (trois à quatre heures), on trouve une quantité très notable, mais non exactement dosée de mercure.

Cinquième expérience. — Chien (d) ♂ 5 kg.

C'est le chien qui avait été employé à la troisième expérience de toxicité et qui avait repris son poids et son aspect normal vingt-cinq jours après la dernière injection.

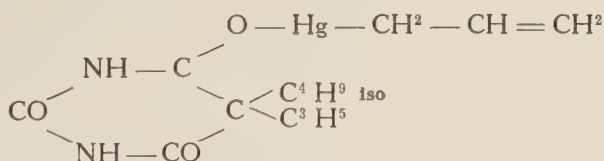
Nous avons pratiqué des injections à dose beaucoup moins forte, pensant que l'anurie observée dans l'expérience précédente était due aux doses relativement élevées que nous avons utilisées.

La diurèse normale était de 2 cc. 2 d'urine en trente minutes. Après l'injection intraveineuse de 0 gr. 005 de produit, la diurèse augmente un peu : 2 cc. 4 en trente minutes, puis diminue et passe à 2 cc. dans le même temps.

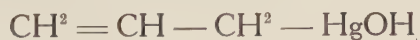
De ces deux expériences il résulte que le produit 252 ne possède pas d'action diurétique ou une action diurétique faible et fugace, et qu'à dose un peu élevée il devient un poison du rein en provoquant de l'anurie.

En résumé la produit essayé (chlorure de mercure phényl³ propanol²) s'est montré toxique dès la dose de 0 gr. 01 par kg. de chien et n'a pas de pouvoir diurétique net.

Etude de l'isobutylallylbarbiturate de mercure allyle (Produit 278).



Le bromure d'allyle traité par l'amalgame de sodium puis par l'oxyde d'argent donne de l'hydroxymercure allyle



qui réagit sur l'isobutylallylmalonylurée (Sandoptal) en donnant le produit cristallisé, à 43 % de mercure, dont la formule est ci-dessus.

Une seule expérience a été instituée, elle nous a montré que le produit essayé n'était pas diurétique et que sa toxicité était supérieure à 0 gr. 02 par kg. mais la dose de 0 gr. 035 était rapidement mortelle.

Chien (H) ♂ 7 kg. 500

Le produit est injecté en solution huileuse à 2 % par voie intramusculaire.
Les injections sont faites :

Le 28 mai	0 gr. 02
Le 30 mai	0 gr. 04
Le 3 juin	0 gr. 04
Le 10 —	0 gr. 04
Le 12 —	0 gr. 04
Le 13 —	0 gr. 08

soit au total : 0 gr. 26 en quinze jours correspondant à 0 gr. 112 de mercure.

Le chien meurt dans la nuit du 14 au 15 juin.

Les urines ont été recueillies, mais leur volume quotidien a été des plus variable et ne présente aucune relation apparente avec la date des injections. Leur volume total a été d'environ 12 litres et le dosage du mercure effectué sur une partie aliquote montre que l'élimination urinaire totale du mercure était de 25 milligrammes.

On prélève à l'autopsie quelques organes pour lesquels le dosage du mercure donne les chiffres suivants :

ORGANE PRÉLEVÉ	QUANTITÉ DE MERCURE TROUVÉE EN MG.
Foie	9,2
Reins	7,55
Cerveau	0
Poumons	1,9

L'idée de déterminer la teneur en mercure du poumon s'est imposée à nous parce que l'excipient que nous employions était l'huile et que le pouvoir lipodierétique du poumon est un phénomène bien connu (Roger et L. Binet). Nous voulions vérifier si le mercure accompagnait l'huile dans cet organe comme c'est le cas de l'iode dans les injections d'huile iodée (24). Il semble donc que l'on puisse répondre par l'affirmative à cette question, au moins dans le cas présent.

Nous n'avons pas fait d'expérience de diurèse avec ce produit parce que l'examen des volumes quotidiens d'urine ne permettait d'espérer aucun effet diurétique.

En résumé, l'isobutylallylbarbiturate de mercure allyle est relativement peu toxique (2 centigrammes par kilogramme de chien ont été bien supportés) et ne possède vraisemblablement pas de pouvoir diurétique.

et même plus particulièrement dans certaines parties de l'encéphale, notamment dans la région subthalamique. Nous avons espéré que la présence du mercure dans la molécule du produit injecté n'empêcherait pas le barbiturique de se localiser sélectivement et qu'il entraînerait le mercure avec lui.

Malheureusement, notre hypothèse ne s'est pas vérifiée, nous n'avons jamais pu déceler de barbiturique dans le cerveau, et lorsque, exceptionnellement, nous y avons trouvé du mercure, c'était toujours longtemps après l'injection, alors qu'il était naturel de croire que le barbiturique était brûlé dans l'organisme ou éliminé par les urines.

Pour effectuer cette recherche, nous nous sommes d'abord adressé à la méthode de KEESER (25), dont l'apparente simplicité nous avait séduit. KEESER traite le cerveau pulvé, par de l'acide tartrique dissous, puis par un mélange éthero-chloroformique. Il évapore le solvant et purifie le résidu en le reprenant par de l'alcali dilué qu'il additionne d'éther-chloroforme et d'acide tartrique, et évapore goutte à goutte le mélange dans une petite chambre à sublimer analogue à celle décrite par KEMPF (26). Nous avons suivi cette technique, mais si en examinant le produit de sublimation au microscope nous avons bien vu des gouttelettes de lipoides et un peu de cholestérol en aiguilles, nous n'avons pas vu de cristaux rappelant ceux obtenus dans une expérience témoin avec un barbiturique pur.

Nous avons alors, dans des essais postérieurs, employé la méthode indiquée par RENÉ FABRE (27) en 1923, qui consiste à extraire le barbiturique par la méthode de STASS-OTTO, à alcaliniser l'extractum, à le purifier par lavage à l'éther, puis à le dissoudre en milieu sulfurique dans de l'éther. Le produit de l'évaporation de l'éther est du barbiturique presque pur que l'on peut caractériser en formant son dérivé dixanthylé par exemple (28).

Cette méthode, comme la précédente, nous a donné des résultats négatifs : il ne se fixe pas de barbiturique dans le cerveau lorsqu'on injecte des dérivés mercuriels barbituriques, ou il ne s'en fixe qu'une petite quantité ; en effet, la dose de barbiturique injectée étant faible (8 à 10 centigrammes), si ce dérivé ne se fixait que lentement ou

qu'il se détruisît sans s'accumuler, sa présence aurait pu nous échapper.

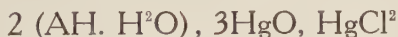
Signalons enfin que l'animal mis en expérience dont nous avons analysé sans succès le cerveau était une chienne gravide : il n'a pas été retrouvé de mercure dans les trois fœtus qu'elle portait.

En résumé, l'isobutylallyl barbiturate de mercure phényl³ propanol² est assez toxique ; il semble, même à faible dose, posséder plutôt un effet antidiurétique.

Etude du Produit 279

Cette substance a été préparée par action de la soude sur le produit obtenu en faisant réagir le chlorure mercurique sur l'isobutylallylmalonylurée (Sandoptal). Cette substance, après purification, est constituée par une poudre blanche, soluble dans la soude, insoluble dans les carbonates, insoluble dans la plupart des solvants organiques. Elle contient 36 % de mercure ; traitée par l'acide chlorhydrique, elle régénère le Sandoptal et le chlorure mercurique. Jusqu'à présent, il n'a pas été possible de fixer sa constitution. Nous l'avons désigné sous le N° 279.

La réaction utilisée dans cette préparation avait été inspirée par le travail de Fleury (*Bull. Soc. Chim.* 1925, 37, 1656, et 1926, 39, 99) qui traita divers dérivés barbituriques par le chlorure mercurique et isola des substances auxquelles il attribua la formule



où A désigne un reste barbiturique.

Néanmoins comme il avait été difficile de purifier directement le produit obtenu par action du chlorure mercurique sur le Sandoptal, on a été conduit à préparer une nouvelle substance, le produit 279, en éliminant le chlore par action de la soude.

Comme pour le produit précédent : même à faible dose, action défavorisante sur la diurèse, toxicité assez considérable, absence de fixation du mercure et du barbiturique dans le cerveau, ce sont là les éléments que nous fournissent les trois expériences que nous avons instituées.

Première expérience. — Chien (A) ♂ 5 kg.

Le produit étant insoluble dans l'eau et dans l'huile, même à chaud, est injecté en suspension huileuse à 1 % par voie intramusculaire.

Les injections ont été faites aux dates suivantes :

10 février	0 gr. 01	de produit	279
11 —	0 gr. 02	— —	—
12 —	0 gr. 02	— —	—
13 —	0 gr. 02	— —	—

A ce moment, le chien paraît très affaibli et présente de l'albumine dans ses urines (environ 0 gr. 20 pour mille) qui deviennent rares.

Une dernière injection est faite le 17 février, de 0 gr. 02 de produit.

Le chien présentant des symptômes très nets d'intoxication aiguë est sacrifié le 19 février.

Dès les premières injections, le volume d'urine quotidien s'est abaissé de 800 à 200 cc., puis à 80 cc., en même temps que l'élimination mercurielle passait de 1/10^e de milligramme à 2 et 3 milligrammes, ainsi qu'il ressort du tableau suivant :

DATES	INJECTIONS (EN GRAMMES)	VOLUME D'URINE EN CC.	MERCURE TROUVÉ A L'ANALYSE EN MILLIGR.
10 Février.....	0.01	—	—
11 —	0.02	900	0.1
12 —	0.02	380	1.4
13 —	0.02	280	0.2
14 —	—	380	2.2
17 —	0.02	130	0.7
18 —	—	80	2.8
19 —	—	160	2.3

On voit que l'élimination urinaire de ce produit est sensiblement plus rapide que pour les précédents, mais la toxicité est assez forte puisqu'une dose inférieure à 0 gr. 02 par kg. amène des troubles graves et que la dose de 0 gr. 01 est déjà toxique et diminue nettement la diurèse.

Les organes prélevés à l'autopsie ont été analysés en vue de déterminer leur teneur en mercure.

On retrouve dans le sang prélevé par ponction intracardiaque, des gouttelettes d'huile, et, de fait, l'analyse de la petite quantité de sang recueillie (17 grammes) permet d'isoler 1/4 de milligramme ⁽¹⁾ de mercure, de sorte

(1) Notre prise de sang ayant été très faible, la quantité de mercure que nous avons dosée est de l'ordre du quart de milligramme, mais la méthode de dosage que nous avons employée ne nous autorise pas à considérer ce chiffre comme certain.

qu'on peut estimer que la quantité de mercure contenu dans la totalité du sang évaluée à 350 gr. pour un chien de 5 kg. est de l'ordre de 5 mg.

Dans les reins, on retrouve 2 milligr. 90 de mercure.

Dans le foie, on retrouve 9 milligr. 24 de mercure.

Enfin, les tissus avoisinants les régions d'injection ont été prélevés et il y a été retrouvé 2 milligrammes de mercure.

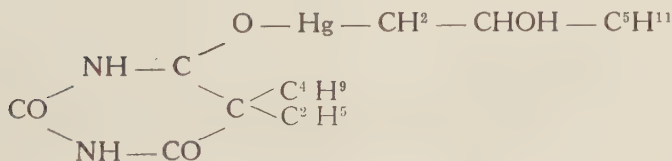
En résumé, le chien a reçu 0 gr. 09 de produit correspondant à 0 gr. 0329 de mercure et le mercure s'est réparti de la façon suivante dans les liquides et les tissus où nous l'avons dosé :

Total des urines	11	mg de mercure
Lieu d'injection	2	—
Reins	2,9	—
Foie	9,2	—
Totalité du sang	5	—
Cerveau	0	—

Deuxième et troisième expériences

Ces expériences, comme celle relatée plus haut à propos du produit 275, ont eu pour but la recherche du barbiturique et celle du mercure dans le cerveau quelques heures après l'injection massive de 0 gr. 20 de produit. Les deux recherches ont été négatives sur les deux animaux injectés.

Etude du butyléthyl barbiturate de mercure heptanol₂ (Produit 276).



Ce produit a été obtenu en faisant agir une solution alcaline de

butyléthyl malonylurée (Sonéryl) sur une solution alcaline de chlorure de mercure heptanolé. C'est un corps blanc bien cristallisé, fondant à 106° C. Sa teneur en mercure est de 38 %.

Le produit n'est soluble dans l'huile qu'à chaud, et se sépare lentement par refroidissement, on a injecté la solution tiède qui est encore limpide. Les injections sont faites par voie intramusculaire.

La première expérience montre que l'injection brutale de 0 gr. 045 par kg. est mortelle et qu'elle n'entraîne pas de localisation cérébrale du mercure.

Les deuxième, troisième, quatrième et cinquième expériences nous renseignent sur l'élimination urinaire du produit 276, et sur sa localisation, essentiellement variable d'un animal à l'autre.

Les sixième, septième et huitième expériences mettent en évidence un faible pouvoir diurétique, faisant rapidement place à de l'oligurie.

Expériences de toxicité :

Première expérience : Chien (E) ♂ 4 kg. 500

On fait une injection massive de 0 gr. 20 de produit. Il y a intoxication aiguë, le chien meurt au bout de quelques heures sans avoir émis d'urines.

Le cerveau a été analysé et ne contient pas de mercure.

Deuxième expérience : Chien (F) ♂ 5 kg. 100

Comme dans le cas du chien A, nous procédons à des injections fréquentes de petites quantités de produit. Le tableau ci-contre indique les dates des injections et l'élimination urinaire du mercure.

Ce tableau montre clairement combien l'élimination urinaire de ce chien a été irrégulière, puisque les volumes d'urine émis pendant deux jours consécutifs ont pu varier de 550 cc. à 1300 cc. et redescendre ensuite autour de 200 cc. De même, l'élimination mercurielle de ce produit a été des plus variables, et il nous a été impossible de mettre en évidence un rapport quelconque entre la quantité de mercure éliminée et le volume d'urine émis. On peut seulement affirmer que l'élimination est lente à s'établir, elle ne commence guère que trois à quatre jours après l'injection et elle ne semble pas coïncider avec une augmentation de la diurèse.

DATES	INJECTIONS EN GRAMMES	VOLUME D'URINE RECUEILLI EN CC.	MERCURE DOSÉ DANS L'URINE EN MG.
31 Mars	0.02	—	—
1 ^{er} Avril	—	220	0
2 —	0.02	750	0
3 —	0.02	750	0.3
4 —	0.02	670	1.0
5 —	—	1400	0
6 —	—		
7 —	0.04		
8 —	0.04	560	0.7
9 —	0.06	500	1.2
10 —	0.04	500	1.3
11 —	—	830	1.6
12 —	—	720	4.0
13 —	—	580	
14 —	—	870	
15 —	—	1300	2.7
16 —	—	1000	
17 —	—	550	
18 —	—	1300	6.2
19 —	—	680	
20 —	—		
21 —	—	680	3.0
22 —	—	750	
23 —	—	270	
24 —	—	1100	1.5
25 —	—	1200	
26 —	—	1100	
27 —	—	1200	1.7
28 —	—	220	
29 —	—	740	
30 —	0.10	—	—
1 ^{er} Mai	—	220	0.8
2 —	—	740	1.7

La répartition du mercure dans les organes analysés a été la suivante :

Sang (sur 180 cc.)	0	mg. de mercure
Foie	11,3	—
Reins	5,7	—
Cerveau	64	—
Liquide d'abcès formé lors de la dernière injection	2	—
Total des urines	26	—

Le résultat le plus remarquable paraît être la localisation cérébrale assez importante du mercure, fait que nous n'avions pas constaté lors de l'injection massive de 0 gr. 20, peut-être avons-nous sacrifié l'animal trop rapidement après l'injection?

Une deuxième expérience de contrôle, faite dans des conditions analogues nous est apparue nécessaire; elle ne nous a malheureusement pas permis de retrouver le même phénomène.

Troisième expérience. — Chien (G) ♂ 7 kg.

Nous procédons aux injections intramusculaires suivantes :

23 Mai	0,04 gr. de mercure
26 Mai	0,04 —
28 Mai	0,04 —
30 Mai	0,04 —
3 Juin	0,04 —
6 Juin	0,085 —

L'animal est sacrifié le 11 juin.

Le débit urinaire a été également très irrégulier, le volume quotidien passant du 30 mai au 3 juin de 100 à 1200 cc. Le dosage du mercure a porté sur une partie aliquote de la totalité des urines émises au cours de l'expérience.

La répartition trouvée a été la suivante :

Cerveau	0 mg. de mercure
Moelle épinière	0 —
Reins	11,5 —
Foie	3,5 —
Sang ⁽¹⁾	30 —
Total des urines	30 —

Quatrième expérience. — Chien (K) ♀ 7 kg. 500

C'est encore une expérience de contrôle, l'expérience précédente ayant duré dix-huit jours, alors que l'expérience 2 en avait duré trente-trois, nous avons pensé que la durée pouvait influencer sur la répartition du mercure et nous avons recommencé l'expérience 2 dans des conditions presque identiques.

Nous procédons aux injections intramusculaires suivantes :

13 Juin	0,02 gr. de mercure
16 Juin	0,02 —
18 Juin	0,03 —
19 Juin	0,04 —
20 Juin	0,04 —
21 Juin	0,06 —
23 Juin	0,04 —
12 Juillet	0,10 —

(1) Le dosage a été effectué sur 100 cc. de sang, dans lesquels on a trouvé 5 milligr. de mercure. On peut admettre que le volume total du sang d'un chien de 7 kg est au moins de 500 cc.

L'animal est sacrifié le 14 juillet.

Le mercure s'est ainsi réparti dans les divers organes analysés :

Cerveau	0	mg. de mercure
Moelle épinière	0	—
Reins	9,6	—
Foie	3,7	—
Poumons	0,3	—
Totalité des urines	54	—

Cinquième expérience. — Chien (L) ♂ 6 kg.

Dans cette expérience, nous nous sommes proposé d'injecter en peu de jours, la même dose totale de produit afin de pouvoir mieux évaluer l'importance du facteur temps, dans la répartition du mercure.

Les injections ont lieu le :

16 Juin	0,04	gr. de mercure
17 Juin	0,04	—
18 Juin	0,06	—
19 Juin	0,06	—
20 Juin	0,08	—
21 Juin	0,06	—

L'animal, encore en assez bon état, est sacrifié le 23 juin.

Le sang et tous les organes sont imprégnés d'huile. C'est sans doute à ce fait qu'on doit imputer la présence de petites quantités de mercure qu'on a décelé dans le système nerveux central, les poumons, le foie.

Les chiffres de mercure trouvés ont été les suivants :

Dans le cerveau	0,2	mg. de mercure
Dans la moelle épinière . . .	0,3	—
Dans les reins	14	—
Dans le foie	7,9	—
Dans le sang	0,5	—
Dans les poumons	0,3	—
Lieu d'injection	15	—
Totalité des urines	10,4	—

D'autre part, les variations considérables dans les volumes d'urine relevés quotidiennement nous ont incité à rechercher si le produit essayé ne possédait pas de pouvoir diurétique.

Expériences de diurèse

Sixième expérience. — Chien (I) ♀ 9 kg.

Le chien est anesthésié au chloralose, on place une sonde dans chaque urètre et on note les volumes d'urine recueillis pendant un certain temps.

QUANTITÉ DE PRODUIT INJECTÉE, EN GRAMMES (SOLUTION HUILEUSE)	TEMPS <i>t</i> MINUTES	URÈTÈRE DROIT		URÈTÈRE GAUCHE	
		VOLUMES		VOLUMES	
		RECUEILLI EN <i>t</i> MIN.	RAPPORTÉ A 1 MINUTE	RECUEILLI EN <i>t</i> MIN.	RAPPORTÉ A 1 MINUTE
Régime normal ..	21	2	0,095	1,5	0,075
	75	7	0,094	6	0,080
0 gr. 04.	45	3,75	0,084	3,25	0,072
	60	3,75	0,0625	3,25	0,054
	45	2	0,044	1,5	0,033
0 gr. 04.	45	0,75	0,017	0,75	0,017
	50	0,50	0,010	0,50	0,010

Cette expérience montre, qu'à la dose employée le produit amène assez rapidement une inhibition du fonctionnement rénal. Nous avons voulu voir si à dose moins élevée, un effet diurétique ne pourrait être obtenu.

Nous avons, de plus, procédé aux dosages de mercure suivants :

Cerveau	0	mg. de mercure
Urine	0	—
Reins	1,7	—

Septième expérience. — Chien (J), ♂ 14 kg.

La diurèse n'a été notée que pour l'un des urètres.

Elle fournit les chiffres contenus dans le tableau ci-contre :

A faible dose, le produit essayé semble donc posséder une action diurétique d'ailleurs peu prononcée.

A l'analyse on retrouve les quantités de mercure suivantes :

Urines	0	mg. de mercure
Sang ⁽¹⁾	1,5	—
Poumons	1,2	—

⁽¹⁾ On a trouvé 0 milligr. 2 de mercure dans 140 cc. de sang; et on a évalué le volume total du sang de ce chien à 1 litre.

QUANTITÉ DE PRODUIT INJECTÉE, EN GRAMMES (SOLUTION HUILEUSE)	TEMPS EN t MINUTES	VOLUME D'URINE	
		RECUEILLI EN t MINUTES	RAPPORTÉ A 1 MINUTE
Régime normal	90	8.5	0.094
0 gr. 006	32	3.75	0.117
	30	7.5	0.125
Injection intraveineuse de chloralose dans 50 cc. de sérum physiologique pour éviter le réveil du chien	30	12	0.400
	15	4.75	0.317
	15	5	0.333
	15	4	0.267
	60	12	0.200
	30	5.25	0.175
	15	2.25	0.150

Huitième expérience. — Chien (M) ♂ 6 kg. 800

C'est une expérience de contrôle de la précédente.

QUANTITÉ DE PRODUIT INJECTÉE, EN GRAMMES (SOLUTION HUILEUSE)	TEMPS EN t MINUTES	VOLUME D'URINE	
		RECUEILLI EN t MINUTES	RAPPORTÉ A 1 MINUTE
Régime normal	15	1.25	0.083
	15	1.25	0.083
0.005 gr.	15	1.15	0.077
	15	1.60	0.107
	15	1.75	0.117
	15	1.50	0.100
	15	1.10	0.073
	15	0.80	0.053
	15	0.50	0.033

Cette expérience confirme la précédente. Le produit essayé est légèrement diurétique à faible dose, mais cette action est fugace et aboutit assez rapidement à de l'inhibition de la sécrétion urinaire.

En résumé, le butyléthylbarbiturate de mercure heptanol₂ n'est pas d'une toxicité très considérable, puisqu'un chien a pu en supporter, sans phénomènes d'intoxication trop rapide, la dose de 0 gr. 04 par kilogramme, soit 15 milligrammes de mercure (5^e expérience) ; il semble doué, à petite dose, d'un faible pouvoir diurétique qui aboutit assez rapidement à de l'oligurie.

Etude du glycollate de mercure heptanol₂

(Produit 277)



Le chlorure de mercure heptanol₂



est décomposé par l'hydroxyde d'argent, puis additionné de glycolle. On obtient ainsi un produit cristallin, fusible vers 210° C. et soluble dans l'eau (environ 2 %). Il contient 51 % de mercure.

Produit assez peu toxique (toxicité supérieure à 6 centigrammes par kilogramme) sans action diurétique.

Chien (N) ♂ 6 kg. 400

Ce produit est dissous dans l'eau et injecté à dose fractionnée par voie intramusculaire, de la façon suivante :

2 Juillet	0,03 gr. de mercure
4 Juillet	0,04 —
5 Juillet	0,04 —
7 Juillet	0,06 —
8 Juillet	0,04 —
9 Juillet	0,05 —

L'animal est sacrifié le 11 juillet, sans qu'il présente de signes très nets d'intoxication mercurielle.

A l'analyse, on trouve les résultats ci-dessous :

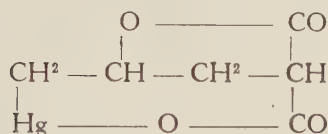
Cerveau et moelle	0 mg. de mercure
Reins	11,5 —
Foie	8 —
Totalité des urines	11,7 —

L'élimination a commencé dès le troisième jour où dans un volume d'urine de 400 cc., il a été retrouvé 0 mg. 5 de mercure.

Ce produit n'est pas extrêmement toxique; l'examen des volumes quotidiens d'urine n'a pas permis de mettre en évidence un pouvoir diurétique.

Il nous a paru inutile de faire une expérience de contrôle; le chien n'ayant pas été gravement intoxiqué par le produit essayé on peut considérer comme sûres l'absence de localisations cérébrales et d'action diurétique.

Etude de la lactone du propanemalonate de mercure (Produit 383)



Préparé par action de l'acétate mercurique sur l'allyl malonate d'éthyle, puis saponification de l'éther-sel. C'est une poudre cristalline qui titre 55,5 % de mercure.

Produit dont le sel de sodium préparé extemporanément par addition de carbonate de sodium à 1 % est soluble dans l'eau.

Les deux expériences qui ont été faites montrent une action toxique dès la dose de 0 gr. 012 par kilogramme, sans action diurétique et une localisation très variable dans les organes.

Première expérience. — Chien (O), ♂ 7 kg. 500

On a procédé à quelques injections répétées de la solution, les deux premières injections intraveineuses ont amené, par suite de l'alcalinité du produit, de l'infiltration des pattes postérieures, et on a dû procéder par la suite à des injections intramusculaires. L'animal ayant présenté des symptômes graves d'intoxication les injections ont été interrompues. Au bout d'un certain temps, ces symptômes disparaissent et l'animal reprend son poids primitif. Le produit nous apparaissant trop toxique pour présenter un intérêt pharmacologique, on pratique alors une injection de Neptal, corps que nous désirions également étudier et qui amène une intoxication si aiguë que l'on sacrifie l'animal vingt-quatre heures après.

Dans le tableau (page 52) sont consignés les détails de cette expérience, ainsi que les poids de mercure décelés dans l'urine.

Les organes prélevés contenaient les quantités de mercure ci-après :

Cerveau	5	mg. de mercure
Reins	1,9	—
Foie	0,7	—
Bile et vésicule biliaire	0,5	—
Totalité des urines	37	—

DATES	TEMPS EN JOURS	INJECTIONS	VOLUME D'URINE		MERCURE EN MG. ÉLIMINÉ	
			RECUEILLI EN CC.	EN MOYENNE PAR JOUR	DANS LE VOLUME RECUEILLI	EN MOYENNE PAR JOUR
11-16 Septemb.	6	0 gr. 10 injecté en 4 fois.	1200	200	8.25	1.37
17 Sept.	1	—	290	290	7.14	7.14
18 —	1	—	160	160	2.4	2.40
19-22 —	4	—	200	50	1.5	0.30
23 —	1	—	55	55		0.30
24-26 —	3	Le 24, in- jection in- traveineu- se de 15 cc. NaCl à 10% ⁽¹⁾	450	150	4.0	1.33
27-29 —	3	—	630	210	1.6	0.53
30 —	1	—	650	650	0.2	0.20
1 ^{er} Oct.	1	—	800	800		0.10
2 —	1	—	600	600	0.4	0.10
3 —	1	—	580	580		0.10
4 —	1	—	570	570		0.05
5-6 —	2	—	870	435	0.1	0.10
7-10 —	4	Le 10, 300 cc. d'eau per os ⁽²⁾	1150	380	0.2	0.04
11-13 —	3	Le 13, injection de Nep- tal, 1 cc. intramus- culaire.	1500	500	0.2	0.07
14 —	1	—	120	120	10.48	10.48

(1) L'effet diurétique de l'ion Cl étant connu (Blum) nous avons eu l'idée de faire une injection intraveineuse de chlorure de sodium pour tenter de rétablir le fonctionnement rénal.

(2) Cette ingestion d'eau, pratiquée au moyen de la sonde œsophagienne avait pour but de déceler si la perméabilité rénale était rétablie, l'eau ingérée était éliminée moins de 2 heures après, de sorte que l'intégrité fonctionnelle du rein nous a paru rétablie.

Deuxième expérience

La présence du mercure dans le cerveau nous a incité à dissocier l'action du produit 383 et du Neptal afin de voir auquel de ces deux corps elle pouvait être imputée. Il semble que comme dans le cas du produit 276, la localisation cérébrale doive être considérée comme fortuite, nos expériences de contrôle nous ayant donné des résultats négatifs ou très faiblement positifs. Nous indiquons ici l'expérience faite avec le produit 383, celle faite avec le Neptal trouvera place dans l'étude réservée à ce corps.

Chien (X) ♀ 7 kg. 500

Les injections suivantes ont été pratiquées de la même façon et aux dates correspondant à la première expérience.

18 Novembre	0,015 gr. de mercure
19 Novembre	0,02 —
21 Novembre	0,02 —
25 Novembre	0,04 —

Le 18 décembre, soit trente jours après le début de l'expérience (la précédente avait duré trente-trois jours), le chien est sacrifié.

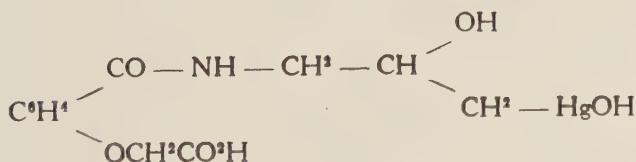
On retrouve :

Cerveau	0,2 mg. de mercure
Reins	0,9 —
Foie	3,2 —
Urines.	10,9 —

C'est dire que la localisation du mercure a été très différente, non seulement dans le cerveau, mais aussi dans les urines et les viscères dans chacune des deux expériences.

En résumé : produit toxique, amenant l'oligurie très marquée dès la dose 0 gr. 012 par kg., et dont la localisation cérébrale est inconstante.

**Etude de l'hydroxymercuripropanolamide
de l'acide orthoacétyloxybenzoïque (Neptal)**



Aucun des corps que nous avons étudiés n'ayant paru jouir de propriétés particulièrement intéressantes, nous avons voulu comparer leur destinée dans l'organisme à celle d'un corps dont l'activité thérapeutique, quoique assez variable, est incontestable : le Neptal, diurétique à répétition, souvent employé en médecine humaine (1). Nous avons injecté ce corps par voie intramusculaire, comme cela est fait le plus habituellement en clinique. Les effets diurétiques sur le chien, quoique sensibles, n'ont pas été très marqués.

L'expérience suivante montre que le Neptal a une faible toxicité et qu'il présente un certain effet diurétique.

Chien (P.) ♂ 12 kg. 500

Cette expérience doit nous renseigner sur l'activité diurétique du Neptal, mais elle est surtout destinée à étudier la localisation encéphalique du mercure pour contrôler les résultats obtenus avec le chien (O) dans l'expérience relatée précédemment. (Voir le tableau ci-contre).

Le chien est sacrifié le 6 novembre et les viscères sont analysés :

Cerveau	0,4 mg. de mercure
Reins	3,1 —
Foie	7,9 —
Bile et vésicule biliaire	néant
Totalité des urines	58 mg. de mercure

La localisation du mercure dans le cerveau est donc insignifiante.

Ce qui frappe le plus dans l'examen de ces chiffres est la rapidité et l'importance de l'élimination urinaire du mercure. Quant au volume quotidien d'urine, ses variations, bien que notables, sont loin d'avoir l'ampleur de celles observées chez l'homme, même bien portant. Le pouvoir diurétique des mercuriels (Neptal, Salyrgan, Novasurol) administrés chez un homme bien portant est assez discuté. SCHMIDL (23) expérimentant sur lui-même, trouve au Neptal une action diurétique incontestable. NONNENBRUCH attribuait la même propriété au Novasurol (29), et BRUNN au Salyrgan (30). Par contre, HASSENCAMP (31) prétendait que le Novasurol n'agit pas chez l'homme bien portant, et HATZIEGANU (32) assurait que la diurèse, moins marquée que dans les cas patholo-

(1) Dans le chapitre III consacré à l'étude pharmacologique du Neptal, on trouvera quelques renseignements complémentaires sur l'origine de ce corps.

DATES	TEMPS	INJECTIONS	VOLUMES D'URINE		MERCURE ÉLIMINÉ	
			RECUEILLIS EN CC.	EN MOYENNE PAR JOUR EN CC.	DANS L'URINE RECUEILLIE EN MG.	EN MOYENNE PAR JOUR EN MG.
1 ^{er} Oct.	1 jour	—	560	560	—	—
2 —	2 heures	Neptal 1 cc.intra- musculai-	75	900	2.6	—
3 —	1 ^h 10	—	70	1400	0.8	—
4 —	1 jour	—	750	750	4.96	4.96
5 —	1 —	—	285	285	1.34	1.53
5-6 —	2 —	—	700	350	1.76	0.88
7-8 —	2 —	—	2160	1080	0.2	0.1
8 —	6 heures	5 00 gr. eau per os puis Nep- tal 1 cc. i. m.	950	3800 ⁽¹⁾	10.5	—
9 —	1 jour	—	620	620	7.66	7.66
10 —	1 —	—	720	720	1.34	1.34
11-14 -	4 —	—	3100	775	1.80	0.45
15-17 -	3 —	—	3000	1000	3.84	0.55
17-21 -	4 —	—	3200	800	—	0.55
22 —	1 —	2 00 gr. eau per os	1150	1150	0.92	0.92
23-27 -	5 —	—	4000	800	—	0.14
28-3 nov.	7 —	—	6000	860	2.0	0.14
4-5 —	2 —	—	1700	850	—	0.14
6 —	1 —	Neptal 1 cc.intra- musculai-	750	750	18.0	18.0

giques, dépasse la normale de façon appréciable. Enfin, BLEYER (33) trouvait que la diurèse n'est notablement augmentée par le Novasurol, chez l'homme sain, qu'une fois sur quatre.

Ces résultats si variables obtenus chez l'homme font juger moins surprenants les résultats inconstants obtenus chez le chien. Si, suivant le conseil de NONNENBRUCH (29), on ne rapporte pas l'augmentation de la diurèse, à la journée, mais aux quelques heures qui ont suivi l'injection, on voit que le chien P a émis un volume d'urine

(1) Si l'on tient compte du volume de l'eau ingérée, ce volume est ramené à 1.800 cc.

de $70 + 75 = 145$ cc. en 3 heures environ, ce qui correspond à 1.160 cc. par 24 heures, chiffre sensiblement double de la diurèse normale.

L'augmentation de diurèse de 350 à 1.080 cc. du 6 au 8 octobre pourrait être considérée comme une reprise, une « répétition » de la diurèse analogue à celle observée en clinique.

L'action diurétique du Neptal ayant été étudiée avec soin, soit sur le chien endormi, soit sur le rein isolé, les expériences qui s'y rapportent seront décrites en détail dans le chapitre III.

C. — Etude pour chaque organe ou pour chaque liquide biologique (sang, urine), des variations de la répartition du mercure

Nous avons vu, dans ce qui précède, que le mercure injecté se localisait dans divers tissus : reins, foie, poumons, sang, cerveau... Lorsque le composé mercuriel est injecté par voie intraveineuse, ou lorsqu'il est injecté par voie intramusculaire, s'il est soluble dans l'eau ou dans les lipides, on conçoit facilement que le mercure qu'il contient puisse circuler dans l'organisme et se fixer sur des terrains d'élection. Si, au contraire, on injecte un composé mercuriel insoluble, pour comprendre sa répartition dans les divers appareils, il faut admettre qu'il est attaqué lentement par l'organisme et que le mercure est transformé en produits solubles ou capables de donner des pseudo-solutions, mais dont la nature nous est absolument inconnue. En outre, l'expérience montre que les leucocytes sont capables d'englober les particules de composés insolubles et de les entraîner dans leurs déplacements. Il semble que la fixation du mercure ne soit pas irréversible et, qu'ayant subi dans le rein ou le foie diverses modifications chimiques, il soit peu à peu éliminé par l'urine d'une part, la bile et les matières fécales de l'autre (avec possibilité de réabsorption par l'organisme au cours du passage dans l'intestin) de sorte qu'il s'établit une véritable circulation de mercure dans l'organisme, dont la source est le lieu d'injection, dont les

entrepôts sont les divers tissus (foie, reins, muscles) et dont l'élimination est assurée par les matières fécales et l'urine.

Ce long séjour dans l'organisme, cette circulation compliquée, la faculté d'être véhiculé par le sang ou par les leucocytes, la possibilité d'une réabsorption dans l'intestin expliquent assez combien « l'élimination du mercure est extraordinairement variable; une « fois c'est l'élimination rénale, une autre fois c'est l'élimination « fécale qui l'emporte; l'élimination par les glandes salivaires, le « tube digestif, l'appareil urinaire est extrêmement variable. » (BROCK) (34).

Nous allons étudier maintenant la teneur en mercure dans chaque organe analysé pour nous rendre compte si elle est liée à la nature du composé mercuriel, à ses constantes physiques, à son mode d'introduction dans l'organisme.

Sang. — Le sang étant vraisemblablement le tissu qui véhicule le mercure dans l'organisme, la présence de ce métal y est très explicable, mais à doses variables suivant le mode d'injection, la solubilité du produit, le temps qui s'écoule entre l'injection et l'analyse.

*Produit 279. — (Dérivé de l'isobutylallylmalonylurée
à constitution non encore déterminée)*

Injecté en suspension huileuse par voie intramusculaire, on retrouve du mercure dans le sang, 1 mg. 5 % environ, quelques jours après l'injection (chien A). Au contraire, vingt-quatre heures après l'injection intramusculaire on ne retrouve pas de mercure dans le sang (chien D) bien qu'on ait opéré la recherche sur près de 200 cc. de sang.

Produit 275. — (Isobutylallylbarbiturate de mercure phényl₃ propanol₂)

Injecté en suspension huileuse par voie intramusculaire, on ne retrouve pas non plus de mercure dans le sang; (recherche effectuée neuf jours après la fin d'une série d'injections et vingt-quatre heures après une injection massive) (chien B).

Produit 276. — (Butyléthylbarbiturate de mercure heptanol₂)

Injecté en solution huileuse, par voie intramusculaire. Dans les expériences de longue durée (chien F et chien L qui a servi de contrôle) on ne retrouve pas de mercure dans le sang (ou une très faible quantité). La recher-

che a été effectuée vingt-deux jours après l'avant-dernière injection, et deux jours après une dernière injection intramusculaire massive.

Au contraire, dans une expérience de durée plus courte (chien G) où les injections ont été répétées, la dernière ayant lieu cinq jours avant l'autopsie, on a retrouvé une quantité de mercure très importante dans le sang, puisqu'elle était de 5 mg. % (chien G).

Enfin, ayant procédé à une injection intraveineuse de produit au cours d'une expérience de diurèse sur le chien anesthésié, nous n'avons pas été surpris de retrouver quatre heures après, la moitié du mercure injecté encore présent dans le sang, la presque totalité du restant s'étant fixé, à la faveur de l'huile, dans les poumons.

De ces chiffres, il semble ressortir que le mercure injecté par voie intramusculaire en milieu huileux (solution ou suspension) n'entre dans la circulation qu'après un certain laps de temps (2 à 3 jours), temps au cours duquel il subit sans doute des transformations chimiques nécessaires pour le rendre transportable par le sang. Ce transport ne paraît plus se faire en quantité appréciable 2 à 3 semaines après l'injection. Au moment où le mercure est libéré et rendu capable d'être transporté par le sang, il peut y atteindre des concentrations assez fortes (5 mg. %).

Rein et Foie. — Ce sont les deux viscères où les quantités de mercure aussi bien que la teneur rapportée à 100 grammes d'organe frais est la plus élevée. Si la teneur totale des reins en mercure est souvent inférieure à celle du foie, la teneur en mercure rapportée à 100 grammes d'organe frais est toujours supérieure dans le rein par rapport au foie.

Produit 252. — (Chlorure de mercure phényl, propanol₂)

Au cours d'expériences de diurèse, nous avons injecté par voie veineuse, ce produit au chien anesthésié que nous sacrifions quelques heures après, et nous avons constaté (chiens a et d) que, même en un temps court, une quantité appréciable de mercure se fixait sur le foie.

Dans une expérience qui dure trois jours (chien c) on fait trois injections de 0,02 gr. de produit, et l'animal étant mort par intoxication mercurielle, on trouve :

Foie.	1,7 mg. de mercure, soit	0,9 mg. pour 100 gr.
Reins.	1 —	2,2 —

Produit 279

En quelques jours, l'injection par fractions d'une dose de 0 gr. 09 de

ce produit (injections intramusculaires d'une suspension huileuse) aboutit à la localisation suivante (chien A) :

Foie.	9,2 mg. de mercure, soit	4,4 mg. pour 100 gr.
Reins.	2,9 —	7,3 —

Produit 276. — (Butyléthylbarbiturate de mercure heptanol₂)

Dans quatre expériences assez semblables que nous avons faites (chiens F, G, K, L), nous avons trouvé les répartitions ci-dessous indiquées :

Chien F :

Foie.	11,3 mg. de mercure, soit	5,6 mg pour 100 gr.
Reins.	5,7 —	10,6 —

Chien G :

Foie.	3,5 —	1,6 —
Reins.	11,5 —	21,0 —

Chien K :

Foie.	3,7 —	1,6 —
Reins.	9,6 —	19,2 —

Chien L :

Foie.	7,9 —	3,95 —
Reins.	14 —	30 —

On voit qu'aucun rapport fixe n'existe dans la répartition du mercure entre le foie et le rein, et qu'avec des injections espacées dont le poids total varie entre 0 gr. 26 et 0 gr. 36 on peut obtenir des teneurs en mercure variant de 1,6 à 5,6 mg. % dans le foie, de 10,6 à 30 % dans les reins.

Enfin, dans deux expériences presque identiques comme celles des chiens F et K (la différence réside en ce qu'une expérience a duré trente et un jours et l'autre trente-trois, les quantités totales de produit injecté étant les mêmes), on obtient des localisations essentiellement différentes, en valeur absolue, et même par comparaison, puisque le rapport

$$\begin{array}{l} \text{Hg du rein} \quad 10,6 \\ \hline \text{Hg du foie} \quad 5,6 \\ \quad 19,2 \\ \text{Et de } \frac{\quad}{1,6} = 12,0 \text{ pour le chien K.} \end{array} \quad \text{est de } \frac{10,6}{5,6} = 1,9 \text{ pour le chien F.}$$

Enfin, au cours d'une expérience de diurèse sur le chien anesthésié, nous avons constaté que la fixation sur le rein du produit injecté par voie veineuse était précoce, puisque quatre heures après une injection de 0,04 gr. de composé mercuriel on retrouvait 1,76 mg. de mercure dans le rein.

Produit 278. — (Isobutylallylbarbiturate de mercure allyle)

Le produit liposoluble a été injecté par fractions, par voie intramusculaire, à la dose totale de 0 gr. 26, dose qui a provoqué la mort de l'animal (chien H). Le dosage du mercure dans les viscères donne les chiffres suivants :

Foie	9,2	mg., soit	4,2 mg. pour 100 gr.
Reins	7,55	—	16,1 —

Produit 277. — (Glycocolate de mercure heptanol₂)

On injecte par voie intramusculaire la solution aqueuse de ce produit, à doses fractionnées, dont le total est de 0,26 gr. (chien N). L'animal étant sacrifié on trouve à l'analyse :

Foie	8,	mg., soit	3,7 mg. pour 100 gr.
Reins	11,55	—	23,5 —

Produit 383 (Lactone du propane malonate de mercure).

On a fait une injection intraveineuse de 0 gr. 10 de ce corps dissous dans du carbonate de soude, puis vingt-cinq jours après, une injection intramusculaire de Neptal qui est mortelle en vingt-quatre heures (chien O).

Les quantités de mercure localisées dans le foie et le rein sont très faibles :

Foie	0,7 mg., soit	0,30 mg. pour 100 gr.
Reins	1,9 —	3,95 —

Ces chiffres peuvent s'expliquer par le fait que l'élimination urinaire des produits hydrosolubles a été plus rapide que dans le cas des autres produits.

Dans l'expérience conduite avec le produit 383, employé seul (chien X) à la dose totale de 0 gr. 10, injecté par voie intramusculaire, l'animal étant sacrifié vingt-trois jours après la dernière injection on trouve également des quantités de mercure assez faibles :

Foie	3,2 mg., soit	1,4 mg. pour 100 gr.
Reins	0,9 —	2, —

Il semble donc que ce produit, peut-être en raison de sa solubilité dans l'eau, s'élimine plus rapidement et se fixe moins énergiquement sur les viscères.

Neptal (Hydroxymercuripropanolamide de l'acide orthoacétyloxybenzoïque)

L'expérience citée ci-dessus à propos du produit 383 ne nous apprend que peu de choses sur la localisation du Neptal, sinon qu'elle est très faible pendant les vingt-quatre premières heures.

L'expérience faite avec le chien P comporte l'injection intramusculaire à quelques jours d'intervalle de deux cc. de Neptal, puis vingt-quatre heures avant de sacrifier l'animal, l'injection d'un troisième cc. de ce produit.

On retrouve les quantités suivantes de mercure :

Foie	7,90 mg., soit 2,80 mg. pour 100 gr.
Reins	3,15 — 5,95 —

L'élimination urinaire du Neptal étant assez rapide et assez forte, on conçoit très bien que ce corps soit localisé en quantité relativement faible dans le rein et le foie.

La localisation du mercure dans le foie et le rein atteint parfois des concentrations considérables toujours plus fortes pour le rein, mais très irrégulières. Les produits solubles dans l'eau dont l'élimination est plus rapide, s'accumulent donc en quantité moindre dans ces deux viscères.

Cerveau. — Les quantités de mercure localisées dans le cerveau ont été des plus variables au cours de nos expériences; le plus souvent, elles ont été négligeables ou nulles. Comme c'était là un des résultats de notre étude auquel nous attachions le plus d'importance, nous avons prélevé le cerveau de presque tous les chiens sur lesquels nous avons expérimenté.

Voici, brièvement consignés, les résultats que nous avons obtenus :

Produit 252. — (Chlorure de mercure phényl₃ propanol₂)

Pas de mercure dans le cerveau du chien c, mort après injection intraveineuse de ce produit en solution huileuse.

Produit 279 (Dérivé de l'isobutylallylmalonylurée)

Injecté à dose massive (0 gr. 20 en suspension dans l'huile) à des animaux sacrifiés vingt-quatre heures après (chiens C et D), il n'y a pas eu de localisation encéphalique du mercure. Par doses fractionnées, l'animal étant tué neuf jours après la première injection (chien A) on ne peut non plus déceler de mercure dans le cerveau.

Produit 275. — (Isobutylallylbarbiturate de mercure phényl₃ propanol₂)

Employé en injections espacées, suivies d'une injection massive dix jours après; le mercure contenu dans ce composé ne s'est pas localisé dans la substance cérébrale (chien B).

Produit 278. — (Isobutylallylbarbiturate de mercure allyle)

Liposoluble comme le précédent, injecté par doses fractionnées, la dernière déterminant une intoxication mortelle, ce composé n'a pas non plus donné lieu à des localisations cérébrales du mercure (chien H).

Produit 277. — (Glycocolate de mercure heptanol₂)

Soluble dans l'eau et employé en injections espacées, ce produit ne conduit pas à une fixation de mercure dans le cerveau (chien N).

Produit 276 (Butyléthylbarbiturate de mercure heptanol₂)

Ce composé liposoluble nous a donné des résultats les plus contradictoires. Dans une expérience de longue durée (33 jours) et avec une dose totale de 0 gr. 36 de produit (chien F) nous avons eu une localisation cérébrale intense du mercure, 64 milligrammes de ce métal ont été fixés par le cerveau; ce résultat nous a beaucoup surpris et nous avons cherché avec soin, sans pouvoir la mettre en évidence, une cause d'erreur qui permettrait de l'expliquer. D'ailleurs, le rapport entre la quantité de mercure injectée et celle retrouvée à l'analyse des principaux viscères, a été de 68 %, proportion qui n'a rien d'excessif vu la longue durée de l'expérience. Dans les expériences de contrôle que nous avons instituées, nous n'avons pas retrouvé de mercure dans l'encéphale, le métal s'étant accumulé, soit dans le sang (chien G), soit dans les urines (chien K). Ayant injecté en quelques jours (6 jours au lieu de 33) la même dose de produit (chien L) nous avons noté la localisation dans le cerveau de 0 gr. 2 de mercure, quantité assez faible, mais qui s'accorde mieux avec les chiffres trouvés par la plupart des auteurs.

La dose massive de 0 gr. 20, faite vingt-quatre heures avant de sacrifier l'animal (chien E), n'a produit aucune localisation du mercure dans le cerveau.

Enfin, ce même produit en injection intraveineuse à la dose de 0 gr. 04 ne donne pas lieu au bout de quatre heures à une fixation de mercure dans le cerveau (chien I).

Produit 383 (Lactone du propane malonate de mercure)

L'injection de ce produit, dissout dans le carbonate de soude, suivie à vingt-six jours de distance d'une injection de Neptal nous avait permis de retrouver un peu plus de 5 mg. de mercure dans l'encéphale (chien O). Nous avons donc été amené à injecter ce produit, employé seul, et la localisation cérébrale que nous avons mise en évidence dans ces conditions a été très faible : 0,20 mg (chien X).

Neptal (Hydroxymercuripropanolamide de l'acide orthoacétyloxybenzoïque)

De même, pour voir si la fixation du mercure dans le cerveau du chien O (injecté d'abord au produit 383, puis au Neptal) était due plutôt au Neptal qu'au produit 383, nous avons procédé à trois injections de 1 cc. de ce produit (chien P), la dernière injection ayant été faite vingt-quatre heures avant de sacrifier l'animal, comme dans le cas du chien O.

Dans ce cas nous avons également abouti à une localisation d'une quantité minime de mercure dans le cerveau : 0,4 mg.

En résumé, les localisations du mercure sur la substance cérébrale paraissent être très irrégulières et semblent conditionnées plus

par la réactivité individuelle de l'animal sur lequel on expérimente, que par la nature du composé mercuriel injecté, ou son mode d'injection.

Moelle épinière. — Nous n'avons prélevé cet organe que rarement au cours de nos expériences. Dans le cas du produit 276 (butyléthylbarbiturate de mercure heptanol²) nous n'avons pas retrouvé de mercure dans la moelle lorsque nous n'en retrouvons pas dans le cerveau (chiens G et K), et nous en avons par contre retrouvé 0,3 mg. dans le cas où il en existait 0,2 mg. dans le cerveau (chien L).

Liquide céphalo-rachidien. — Ce liquide est difficile à prélever chez le chien vivant, et l'on ne l'obtient que rarement non souillé de sang lorsqu'on opère sur le chien qui vient d'être sacrifié.

Nous essayons actuellement de nous procurer le liquide céphalo-rachidien par ponction sous-occipitale, mais nous ne possédions pas cette technique lorsque nous avons entrepris ces dosages.

Nous n'avons analysé le liquide céphalo-rachidien qu'une fois, et n'avons pu y déceler de mercure, ce qui d'ailleurs n'exclut pas la possibilité qu'il y en ait eu des traces, vu le faible volume de la prise d'essai. Les auteurs récents assurent, en effet, que si on avait pu déclarer que le liquide céphalo-rachidien ne fixait pas de mercure (34 bis) c'est parce que les méthodes d'investigation que l'on possédait étaient insuffisantes.

Bile et vésicule biliaire. — Nous n'avons pas privé le foie de sa vésicule dans la plupart de nos déterminations; pourtant, dans celles qui concernaient le Neptal, nous avons opéré nos recherches sur le foie d'une part, et sur la bile et la vésicule de l'autre. Nous voulions vérifier ainsi si l'activité cholérétique signalée pour le Neptal par CHABROL, CHARONNAT, MAXIMIN, PORIN et BOCQUANTIN (35), s'accompagnait d'une élimination particulièrement intense du mercure par la bile.

Nos expériences nous ont donné des résultats négatifs; d'ailleurs, les auteurs cités plus haut semblaient attribuer le pouvoir cholérétique du Neptal plus au reste salicylé de la molécule qu'à l'ion mercure.

La bile d'un chien qui a reçu trois injections de Neptal (chien P) ne renferme pas de mercure, et ce sont des traces de mercure, 0,4 mg. environ, que nous avons retrouvées dans la bile du chien qui avait reçu d'abord du produit 383, puis du Neptal.

Ces résultats sont à rapprocher de ceux trouvés par ALMKVIST (36), qui ne décèle pas non plus de mercure dans la bile après injection de sublimé. LOMHOLT (37) ne retrouve que de faibles concentrations de mercure dans la bile (1 à 2 mg. %). La quantité de bile sur laquelle on opère étant toujours faible (5 à 20 gr.), il est très possible que, même dans l'expérience rapportée plus haut (chien P) cette concentration ait été atteinte. KNUD O. MÖLLER (38), après injection de Salyrgan, ne décèle aussi qu'une faible proportion de mercure dans la bile.

Par contre, KAEWEL et KÜHN (39) avaient obtenu des résultats très différents : une injection de Salyrgan produisait, au bout de 3 à 4 heures, une élimination biliaire de 7 à 91 mg. de mercure pour 10 gr. de bile. JOHANNES MÜLLER (40) trouve aussi des concentrations très élevées : 20 minutes après une injection intraveineuse de Salyrgan à un chien, il trouve de 100 à 120 mg. de mercure pour 100 gr. de bile, et 10 heures après il en trouve encore 13,5 mg. %.

Ces divergences entre les divers auteurs peuvent s'expliquer, dans une certaine mesure, par les différences de temps qui s'écoulent entre l'injection et le prélèvement; il suffirait d'admettre, et les chiffres de JOHANNES MÜLLER semblent le prouver, que l'élimination par la bile est à la fois précoce et fugace.

Poumons. — Ainsi que nous l'avons déjà signalé, le phénomène de la lipodierèse étant un phénomène bien étudié, nous avons voulu voir si le mercure était entraîné par l'huile dans les poumons. Effectivement, dans une expérience de diurèse sur le chien endormi (chien J), après une injection intraveineuse de

0,006 gr. de produit dissous dans l'huile, nous avons retrouvé, dans les deux poumons, 4 heures après l'injection, 1,2 mg. de mercure, soit 40 % du mercure injecté.

Dans les expériences de plus longue durée, mais qui toutes se sont terminées par une injection d'une dose un peu forte de composé mercuriel, 24 ou 48 heures avant de sacrifier l'animal, nous avons retrouvé de petites quantités de mercure dans le poumon :

0,3 mg. de mercure (produit 276 en solution huileuse, chien K) ;

0,3 mg. de mercure (produit 276 en solution huileuse, chien L) ;

1,9 mg. de mercure (produit 278 en solution huileuse, chien H).

La lipodiérèse, c'est-à-dire la destruction des graisses par l'organisme, est particulièrement intense dans le poumon, ainsi que cela a été mis en évidence par H. ROGER et L. BINET et par BUSQUET et VISCHNIAC. « Il est bien évident, dit FABRE, que si les matières grasses sont détruites, les principes chimiques qui leur sont liés seront, par le fait même, libérés et pourront être retrouvés dans les divers produits d'excrétion et particulièrement dans l'urine » (24). Bien qu'on ne puisse considérer le mercure comme lié à l'huile, puisqu'il s'y trouve à l'état dissous et non à l'état de combinaison, comme cela est le cas pour l'iode dans l'huile iodée, on peut néanmoins supposer que l'huile étant rapidement entraînée au poumon est restée chargée de composé mercuriel. Celui-ci est libéré au moment de la combustion de la matière grasse, et comme l'expérience a toujours montré qu'il ne s'accumulait pas dans le poumon, il est vraisemblable qu'il subit dans cet organe des transformations chimiques qui facilitent son transport dans l'organisme et son élimination.

Fœtus. — Nous n'avons pas retrouvé de mercure dans les corps des trois fœtus portés par la seule chienne gravide sur laquelle nous avons expérimenté. Cet animal avait reçu par voie intramusculaire 0,04 gr. de produit 275 en suspension huileuse, puis, dix jours après, 0,18 gr. de ce même produit, ce qui a déterminé une intoxication mortelle.

Quelques auteurs ayant analysé des fœtus humains de mères

décédées au cours d'un traitement mercuriel, ont retrouvé du mercure dans le fœtus, et certains analystes avaient dosé la teneur en mercure jusque dans le méconium du fœtus, mais dans ces recherches les quantités de produit mercuriel injectées étaient beaucoup plus considérables que celles que nous avons employées.

Élimination urinaire du mercure. — Le mercure s'élimine par deux émonctoires principaux : le rein, le gros intestin, qui le rejettent au dehors avec l'urine, ou mêlé aux matières fécales. On pourrait encore citer l'élimination par la salive, par la sueur, par les poumons.

L'élimination salivaire n'a pas été suivie ; nous n'avons d'ailleurs jamais constaté de gingivite chez les chiens que nous avons injectés. MELVILLE (41) a remarqué que si le sublimé amenait une salivation plus abondante chez le chien, cette action paraissait plutôt d'origine nerveuse.

L'élimination sudorale n'est pas à envisager chez le chien, car cet animal ne possède pas de glandes sudoripares.

Quant à l'élimination pulmonaire, elle n'a jamais été observée (sauf dans le cas du mercure-diéthyle) (BALOGH-KALMAN), aussi ne nous en sommes-nous pas occupé.

Nous nous sommes abstenu d'étudier la localisation du mercure par l'intestin, car elle a été reconnue comme extrêmement irrégulière. Chez quatre individus pour lesquels l'analyse a été faite, LOMHOLT donne les chiffres suivants, exprimés en milligrammes de mercure pour 100 grammes de viscères :

Gros intestin.....	0,64	0,85	0,21	0,37
Intestin grêle.....	0,46	4,98	0,20	0,86

D'ailleurs, ALMKVIST (36), qui cite ces nombres de LOMHOLT et qui a analysé des segments voisins d'intestin, a trouvé également des résultats très variables qu'il explique par une théorie basée à la fois sur l'histologie et la chimie : les capillaires de la muqueuse intestinale, sous l'influence du mercure qui charge le sang qu'ils contiennent, s'élargissent et laissent transsuder par place un liquide albumineux, riche en mercure, et localisé à ces endroits : les seg-

ments d'intestin où les transsudats abondent contiendront plus de mercure que ceux où il n'existe que peu de transsudat.

N'étudiant pas la localisation du mercure dans l'intestin, nous n'avons pas non plus envisagé son élimination par les matières fécales. BROCK (34) prétend que l'élimination par les fèces dépend surtout de l'état du rein, et devient prépondérante lorsque le rein est lésé (néphrite), et MÜHLING (42), après une injection d'un diurétique, le Novasurol, n'aurait pas retrouvé de mercure dans les matières fécales parce que l'élimination par l'urine avait été excellente. Les produits que nous avons injectés n'ayant amené de diarrhée que lorsqu'ils produisaient une intoxication aiguë, nous avons jugé inutile de suivre leur élimination par les fèces puisque tous les auteurs étaient d'accord pour assurer l'irrégularité de celle-ci.

Au contraire, l'élimination du mercure par les urines a été déterminée dans presque toutes nos expériences, soit que nous l'ayons dosée dans les urines journalières, soit que nous l'ayons fait porter sur une partie aliquote du volume d'urine émis en un temps plus ou moins long.

Nous avons constaté, et les chiffres fournis dans la deuxième partie de ce chapitre en font foi, qu'il ne paraît pas exister de relations entre le débit urinaire quotidien et le débit mercuriel. La quantité de mercure éliminée chaque jour par les urines n'est pas non plus en rapport direct avec le temps écoulé depuis la dernière injection, ni avec la dose injectée en dernier lieu. On peut seulement affirmer que le mercure passe dans les urines plus ou moins rapidement après l'injection et s'y retrouve en quantité appréciable pendant longtemps.

Voici le résumé des expériences que nous avons faites concernant l'élimination mercurielle par les urines :

Produit 252. — (Chlorure de mercure phényls propanol₂)

L'injection intraveineuse de la solution huileuse permet de retrouver rapidement (quatre heures après) des traces de mercure dans l'urine.

L'injection intramusculaire conduit à retrouver dans les urines des trois premiers jours environ le 1/10^e de la quantité de mercure injectée.

Produit 279 (Dérivé de l'isobutylallylmalonylurée)

Injecté en suspension huileuse, ce produit commence à s'éliminer à l'état

de traces dans les vingt-quatre premières heures; au bout de quarante-huit heures, la quantité de mercure éliminée est de 1 mg. 5. L'élimination se poursuit, mais très variable, l'oligurie qui apparaît s'accompagne d'une émission de fortes quantités de mercure allant jusqu'à la concentration relativement très élevée de 2 mg. 83 de mercure dans 80 cc. d'urine (chien A).

Au total, 11 mg. de mercure s'éliminent par les urines sur 32 mg. 9 injectés.

Produit 275. — (Isobutylallylbarbiturate de mercure phényl₃ propanol₂)

Injecté en suspension huileuse, ce produit ne s'élimine qu'à l'état de traces dans l'urine même au bout de dix jours (chien B).

Produit 276. — (Ethylbutylbarbiturate de mercure heptanol₂)

En solution huileuse injectée par voie intramusculaire, il ne commence à s'éliminer par l'urine qu'au bout de trois jours; l'élimination continue ensuite de façon très irrégulière, mais toujours notable; vingt-six jours après la dernière injection, on retrouve encore près d'un mg. de mercure dans l'urine (chien F).

On retrouve ainsi 26 mg. de mercure sur 160 mg. injectés.

Dans d'autres expériences faites avec le même produit dans des conditions analogues, on retrouve :

30 mg. de mercure sur 120 mg. injectés (chien G).

54 mg. de mercure sur 160 mg. injectés (chien K).

10 mg. de mercure sur 140 mg. injectés (chien L) cette dernière expérience n'ayant duré que six jours.

Dans des expériences de courte durée, destinées à mesurer la diurèse sur le chien anesthésié, après injection intraveineuse de 0 gr. 08 de produit, on ne trouve pas de mercure dans l'urine (chien I).

Produit 278. — (Isobutylallylbarbiturate de mercureallyle)

Le produit, administré en solution huileuse par voie intramusculaire, a fourni une élimination mercurielle totale de 25 mg. sur 120 mg. de mercure injecté (chien H).

Produit 277. — (Glycocolate de mercure heptanol₂)

Le produit, soluble dans l'eau, et injecté par voie intramusculaire s'est localisé fortement dans le rein, mais son excrétion par l'urine a été faible: 11 mg. 70 sur 120 mg. injectés (chien N).

Produit 383. — (Lactone du propane malonate de mercure)

L'élimination urinaire du mercure de ce produit, injecté en solution dans du carbonate de sodium, a été très irrégulière (chien O). Elle a été rapide au début (15 mg. dans les six premiers jours), sans doute parce que les deux premières injections avaient été faites par voie veineuse, puis elle s'est ralentie. L'injection intraveineuse de chlorure de sodium destinée à combattre l'oligurie, amène le lendemain une forte élimination de mercure : 3 mg. 97 contre 0 mg. 3 moyenne des jours précédents. L'élimination du mercure se pour-

suit, à des taux faibles pendant vingt-cinq jours : à ce moment on fait une injection rapidement mortelle de 1 cc. de Neptal et dès le lendemain la quantité de mercure passe à 10 mg. 48 contenus dans un faible volume de liquide : 120 cc.

Si l'on fait abstraction de l'injection de Neptal, la quantité totale de mercure éliminée a été de 26 mg. sur 55 mg. injectés, proportion notablement plus élevée que pour les produits liposolubles.

Neptal (Hydroxymercuripropanolamide de l'acide orthoacétyloxybenzoïque)

L'expérience précédente nous montre déjà que ce produit est à élimination rapide. Elle débute en effet dès les premières heures après l'injection intramusculaire et le maximum est rapidement atteint. On trouve, en effet, 10 mg. 55 dans les urines des six heures qui suivent la deuxième injection de Neptal (chien P), 7 mg. 66 dans les vingt-quatre heures suivantes, et seulement 1 à 2 mg. les jours qui suivent. La troisième injection qui n'a pas amené de forte diurèse (750 cc.) s'est accompagnée d'une élimination de 18 mg. dans les vingt-quatre heures.

L'élimination mercurielle a été de :

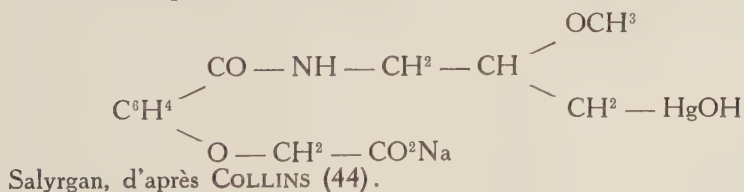
11,7 mg. dans les six jours qui ont suivi la 1^{re} injection, soit : 31 % du mercure injecté.

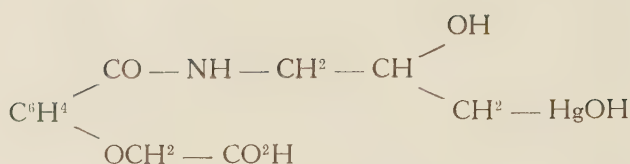
28,1 mg. dans les trente-trois jours qui ont suivi la 2^e injection, soit 38 % du mercure injecté.

57,8 mg. dans le jour qui a suivi la 3^e injection, soit 51 % du mercure injecté.

L'élimination du mercure du Neptal, comme celle des autres produits essayés, est indépendante de la diurèse; elle est précoce (notable six heures après une injection intramusculaire, et une heure et demie après une injection intraveineuse (voir plus loin, chien U), elle est d'autant plus forte que le produit a été injecté plus souvent. Ce dernier point : augmentation de l'élimination mercurielle à la deuxième et à la troisième injections par rapport à la première, avait déjà été signalé par Lomholt (43), à propos de l'injection de soluté aqueux de benzoate de mercure, et cet auteur expliquait ce fait en supposant que l'organisme devait en quelque sorte « se saturer » de mercure avant de l'éliminer en grande quantité.

A notre connaissance, il n'existe pas de travail sur l'élimination du Neptal par l'animal. Aussi allons-nous comparer les résultats que nous venons d'exposer à ceux que les pharmacologues ont obtenus avec le Salyrgan, dont nous savons que c'est un corps très voisin du Neptal ainsi qu'il résulte des formules suivantes :





dissous dans NH^4Cl .

Neptal (440 B de FOURNEAU).

Le Neptal diffère donc du Salyrgan: 1° par son oxhydrile alcoolique qui remplace le méthoxy de celui-ci; 2° par sa fonction acide et sa solubilisation dans le chlorure d'ammonium alors que le Salyrgan est la solution aqueuse du sel de sodium de cet acide.

L'élimination du Salyrgan, du moins chez l'homme, paraît être beaucoup plus rapide que celle que nous avons notée pour le Neptal. JOHANNES MÜLLER (40) affirme que 97 % du mercure injecté est éliminé dans les 20 premières heures (dont 80 % dans l'urine), et KNUD O. MÖLLER (45) retrouve 70 % du mercure injecté au bout de 8 heures, dont 40 % dans la première heure. Ces deux auteurs ont dosé le mercure par la méthode électrolytique de LOMHOLT. Leurs chiffres sont de beaucoup supérieurs à ceux que nous avons obtenus, avec le Neptal, chez le chien : en 3 heures, l'élimination n'était que de 3 mg. 4, soit 9,1 %, et en 24 heures, de 8 mg. 4, soit 22,5 %. D'ailleurs, des expériences rapportées par JOHANNES MÜLLER (46) sur le chien, il résulte que l'élimination urinaire du mercure y fut aussi beaucoup plus faible que chez l'homme, seulement 20 % en 10 heures. Les chiffres indiqués par KNUD O. MÖLLER dans un autre travail sur le Salyrgan (38) mettent en évidence chez le chien une élimination urinaire très variable mais sensiblement plus forte : 50 à 80 % dans les 24 premières heures.

Si nous voulons comparer les résultats que nous avons obtenus en étudiant l'élimination urinaire du mercure, à ceux que fournissent les auteurs qui nous ont précédé, nous verrons qu'ils n'en diffèrent pas essentiellement.

BUCHTALA (8) avait déjà essayé de se rendre compte de l'influence du mode d'administration du mercure sur son élimination

rénale. Il dosait ce métal par la méthode électrolytique, entre électrodes d'or, indiquée par lui-même. De l'examen des chiffres qu'il a fournis, il résulte que l'élimination varie peu, qu'il s'agisse de composés solubles (asurol, énesol) ou insolubles (salicylate de mercure émulsionné dans l'huile de vaseline) lorsque le composé est introduit par voie intramusculaire. L'élimination totale au bout de 10 à 15 jours varie de 10 à 20 % de la quantité de mercure injectée. Au contraire, après une injection intraveineuse du sel de mercure de la tyrosine, elle atteint 25 % le premier jour et 50 % au total. Ce sont des pourcentages assez voisins de ceux-ci que nous avons obtenus dans toutes nos expériences, ainsi qu'il résulte des chiffres que nous avons cités précédemment.

LOMHOLT (43) indique, pour l'élimination urinaire du benzoate de mercure en solution aqueuse injectée en plusieurs doses au lapin, le chiffre de 50 %, chiffre analogue à celui que nous avons obtenu pour le Neptal, corps que l'on administre aussi en solution aqueuse.

Par ailleurs, la non-proportionnalité entre le débit urinaire et le débit mercuriel que nous avons constatée a été également affirmée notamment par LOMHOLT (37) et KNUD O. MÖLLER (45). Comme cet auteur (38), nous avons constaté que la concentration du mercure dans les cas d'oligurie pouvait devenir très forte, opinion qui ne contredit pas non plus celle énoncée par LOMHOLT (37), à savoir que l'élimination de grosses quantités de mercure allait souvent de pair avec une forte diurèse. L'élimination serait maxima lorsque le fonctionnement de la cellule rénale est profondément modifié.

Tirer des conclusions générales de cette étude sur la destinée du mercure dans l'organisme est chose bien téméraire; les résultats si variables que nous ont fourni des expériences souvent analogues, de même que la diversité des chiffres donnés par les auteurs qui se sont adressés avant nous à des problèmes semblables, nous contraignent à une grande prudence.

Tous les organes peuvent fixer des quantités plus ou moins considérables de mercure. C'est dans le rein, puis dans le foie que l'on en rencontre les teneurs les plus fortes. Le cerveau ne fixe que rare-

ment des quantités importantes de mercure. Le passage du mercure dans la bile paraît être de courte durée et suivre de près l'injection d'une solution aqueuse de composés mercuriels. Les injections huileuses entraînent une partie du mercure injecté dans le poumon. Enfin, l'élimination urinaire est plus ou moins complète suivant la durée de l'expérience et la nature du produit injecté. Elle oscille vers 20 % dans la majorité des cas, elle augmente dans le cas de produits diurétiques (Neptal), elle n'est pas en rapport avec la diurèse; on rencontre généralement les quantités de mercure les plus fortes lorsque la diurèse est très diminuée ou très augmentée, en d'autres termes, lorsque le fonctionnement de la cellule rénale s'est trouvé modifié par de profondes perturbations.

CHAPITRE III

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE DE L'HYDROXYMERCURIPROPANOLAMIDE DE L'ACIDE ORTHOACÉTYLOXYBENZOÏQUE (NEPTAL)

L'étude des composés mercuriels préparés au Laboratoire de Pharmacologie, composés que, pour simplifier, nous avons désignés par les numéros d'ordre 252, 275, 276, 277, 278, 279 et 383, avait été entreprise dans un double but : celui d'étudier leur localisation et particulièrement leur fixation élective sur le tissu nerveux (et nous avons vu que ce phénomène était trop inconstant pour que l'on puisse lui accorder quelque crédit), et celui d'en étudier l'élimination et par là de vérifier leur action sur la diurèse.

Nous avons, au cours du chapitre précédent, indiqué quelques expériences que nous avons faites sur l'animal anesthésié permettant la mesure des volumes d'urine secrétés pendant des temps déterminés sous l'influence de produits introduits dans le sang. Aucun des produits essayés n'ayant amené d'augmentation notable de

la diurèse, nous avons été conduit à expérimenter sur l'hydroxymercuripropanolamide de l'acide orthoacétyloxybenzoïque ou Neptal, dont nous savions que c'était un diurétique, pour voir s'il permettait de constater une élévation de la diurèse dans une expérience conçue de la façon antérieurement décrite (voir p. 36).

Devant des résultats qui ont été le plus souvent positifs, nous avons voulu pousser plus loin nos expériences sur le Neptal, et apporter une modeste contribution à l'étude de son action. Nous avons étudié le pouvoir diurétique du Neptal sur le chien gardé en cage pendant un temps assez long, sur le chien anesthésié, sur le rein isolé du chien; puis nous avons étudié l'action vaso-motrice exercée par le Neptal sur le train postérieur du cobaye. Enfin, nous avons examiné quelques modifications apportées par le Neptal dans la composition du sang et des urines. Ces expériences nous permettront de développer quelques considérations théoriques sur un problème âprement discuté depuis dix ans, à savoir la détermination du « point d'attaque » des diurétiques mercuriels.

Origine de l'hydroxymercuripropanolamide de l'acide orthoacétyloxybenzoïque (Neptal). — C'est JENDRASSIK (47) qui, en 1886, signala les remarquables propriétés du calomel comme diurétique dans les hydropisies cardiaques, et son travail attira à nouveau l'attention des chercheurs sur un fait tombé dans l'oubli : le pouvoir diurétique d'un grand nombre de dérivés mercuriels. Les chimistes essayèrent alors de créer des composés mercuriels organiques, moins toxiques et plus actifs, donc plus solubles que le calomel. Ce furent surtout les dérivés de l'acide salicylique qui furent employés et la thérapeutique s'enrichit tour à tour des corps suivants :

Asurol ou salicylate de mercure dissous dans l'amino-oxybutyrate de sodium.

Enesol ou salicylate de mercure dissous dans l'arrhénal.

Novasurol ou salicylate de mercure associé au véronal et à l'acétate de sodium.

Salyrgan ou hydroxymercuriméthoxypropanamide de l'acide benzoïque oxyacétate de sodium.

Neptal ou hydroxymercuripropanolamide de l'acide orthoacétyloxybenzoïque.

Le Novasurol, créé par ZIELER (19) en 1917, et préconisé comme antisypilitique parce que moins toxique que l'Enésol, fut reconnu comme ayant des propriétés diurétiques par SAXL (20 et 48) en 1920. Aussitôt il fut très employé, surtout dans les pays de langue allemande, et l'usage qu'on en fit montra qu'il donnait assez fréquemment lieu à des stomatites, à des gingivites, à des colites; même on lui attribua deux intoxications mortelles (49 et 50). De très nombreux travaux sur les indications cliniques du Novasurol furent publiés, en même temps que foisonnèrent des considérations pour tenter d'élucider le mécanisme de son action.

Le brevet pris par les établissements *Meister-Lucius*, en 1926, pour la fabrication du Salyrgan, corps à action diurétique au moins égale à celle du Novasurol, mais moins toxique, fit reporter sur ce nouveau composé la faveur dont jouissait l'ancien. La formule du Salyrgan a été étudiée par COLLINS (44), sa pharmacologie par KNUD O. MÖLLER (51), son action par un très grand nombre de cliniciens.

Mais, en France, depuis 1927, on emploie un corps très voisin du Salyrgan, créé par FOURNEAU et GIRARD : le Neptal. Son étude clinique a été résumée dans les thèses de SCHMIDL (23), BÉLITRANDI (52), NICK (53), DURON (54). Chez l'homme, le Neptal amène fréquemment le phénomène encore inexpliqué de la diurèse à répétition, c'est-à-dire qu'il existe une reprise spontanée, forte, fugace de la diurèse, un temps variable après l'injection. Les diurèses observées sont souvent de 5 à 10 fois supérieures au volume habituel des urines.

Si l'étude clinique du Neptal a été assez poussée, son étude expérimentale est encore peu avancée et n'a guère été abordée que dans le récent travail de FOURNEAU et MELVILLE (21). Ces auteurs ont introduit les notions de toxicité expérimentale et de coefficient diurétique que nous allons maintenant examiner.

Toxicité. — La toxicité du Neptal a été étudiée sur le lapin par A. GIRARD et les valeurs qu'il en a données ont été publiées par SCHMIDL (23). Rappelons que pour ces auteurs, la dose minima toxique est celle qui amène la mort d'un animal dans la semaine qui suit l'injection; l'animal qui reprend du poids après le 7^e jour étant considéré comme n'ayant pas subi d'intoxication grave. Cette dose exprimée en grammes, par kilogramme de lapin, est de 0 gr. 03. FOURNEAU et MELVILLE (21), avec leur définition de la dose minima toxique que nous avons déjà citée (voir p. 35), assignent au Neptal une toxicité, exprimée en mercure, de 4 milligrammes par kilogramme de lapin, ce qui équivaut à 1 centigramme de Neptal par kilo. Les auteurs précités tiennent compte, dans cette détermination, du métabolisme de l'eau qui, chez le lapin, agit fortement sur la toxicité.

Sans déterminer avec rigueur la toxicité du Neptal chez le chien, nous pouvons assurer que cet animal (chien P, poids: 12 kg. 500) a supporté sans troubles apparents deux injections de Neptal faites, par voie intramusculaire, à 6 jours d'intervalle, alors que le tiers seulement du mercure contenu dans la première injection était éliminé par les urines. Cela signifie que 5 mg. de mercure injectés par voie intramusculaire, sous forme de Neptal, ne présentent pas de toxicité pour 1 kilogramme de chien.

Pouvoir diurétique. — FOURNEAU et MELVILLE, dans leur récent article (21), proposent pour l'évaluation de l'action diurétique un coefficient I défini par la relation :

$$I = \frac{1}{100} \frac{M}{C}$$

où M désigne l'augmentation moyenne pour cent, par jour, de la diurèse, et C le coefficient chimiothérapique. Ce dernier coefficient est le rapport entre la dose active minima (celle qui élève de 10 à

20 % la diurèse quotidienne moyenne) et la dose toxique minima définie ci-dessus. Pour le Neptal, ces indices sont :

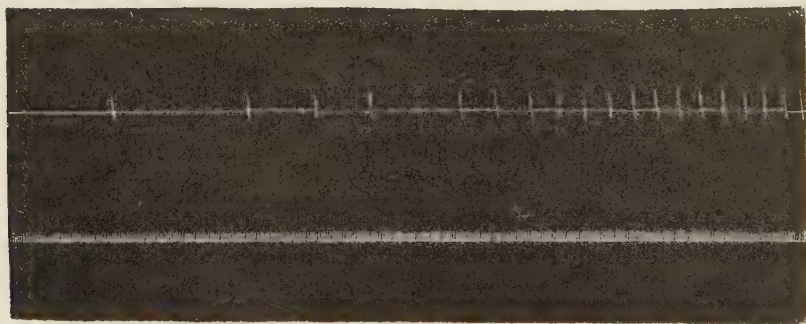
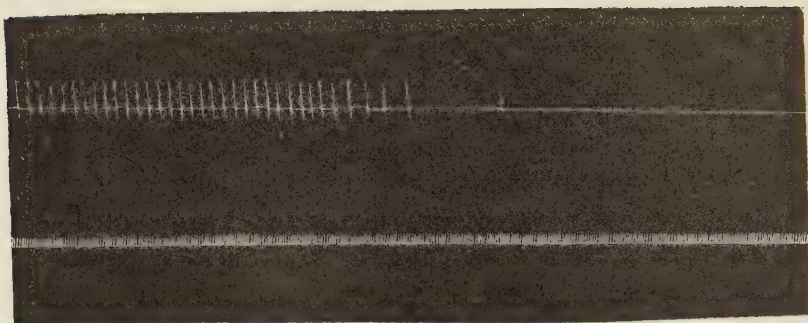
$$\text{Coefficient chimiothérapique : } C = \frac{0.0029}{0.0115} = \frac{1}{3,9}$$

$$\text{Pouvoir diurétique : } I = \frac{1}{100} \times \frac{84,1}{\frac{1}{3,9}} = 3,28$$

Ces déterminations ont été faites sur le lapin. Au contraire, nos expériences ont été faites sur le chien. Nous avons, en effet, rejeté l'emploi du lapin comme animal d'expériences, parce que KNUD O. MÖLLER, dans une série d'articles (38 et 51), indiquait que le lapin est un mauvais réactif pour le Salyrgan, corps très voisin du Neptal : l'effet diurétique serait toujours très faible, et au surplus de faibles doses produirait de l'albuminurie et de l'anurie.

Sur le chien, il nous a été absolument impossible d'établir des indices chimiothérapique ou d'activité diurétique; les volumes d'urine que nous avons recueillis journellement ayant été trop variables, nous nous sommes contenté d'étudier les variations de la diurèse chez le chien anesthésié.

Effet diurétique du Neptal sur le chien anesthésié. — Nous avons déjà décrit la technique que nous employons pour cette détermination; le chien étant anesthésié, la vessie est dégagée, on enfonce une sonde en gomme dans les uretères liés à leur partie inférieure, et on mesure les volumes d'urine qui s'écoulent dans un temps arbitrairement choisi. L'un des uretères peut être réservé à l'enregistrement graphique, et cela nous a permis de mettre en évidence qu'il y avait toujours, après une injection de Neptal, même à très faible dose, un temps d'inhibition du rein. Presque instantanément après l'injection intraveineuse, l'émission d'urine s'arrête brusquement pendant un temps variable suivant la dose injectée (quelques minutes), puis cette émission reprend de plus en plus rapide, montrant pour le Neptal une indéniable action diurétique.



Ces deux fragments de tracé montrent l'action inhibitrice exercée par le Neptal sur la diurèse sitôt après son injection intraveineuse.

La diurèse est inscrite sur la ligne supérieure du tracé, le temps, en secondes, sur la ligne inférieure.

L'injection de Neptal étant repérée par une croix, on voit que la diurèse est ralentie dès la première minute, l'inhibition est totale durant six minutes, la reprise de la diurèse (deuxième fragment) d'abord lente, s'accélère très rapidement.

Voici un résumé des expériences que nous avons pratiquées :

Chien (Q) ♂ 12 kg. 500 Chloralose intraveineux 1 gr. 50

HEURE	INJECTION INTRAVEINEUSE	VOLUME D'URINE RECUEILLI EN 15 MINUTES
16.32		—
16.47		2.7
17.2		2.4
17.2	Neptal 0 cc. 2 (1)	—
17.17		3.8
17.32		3.8
17.47		3.0
17.47	Neptal 0 cc. 2	—
18.2		3.9
18.2	Neptal 0 cc. 4	—
18.17		2.6
18.32		6.0
18.32	Neptal 1 cc.	—
18.47		0.5
19.2		5.5
19.17		15.0

Dans cette expérience, l'effet diurétique du Neptal est très nettement mis en évidence, le débit urinaire est sextuplé.

La période d'inhibition rénale qui précède l'apparition de l'effet diurétique est également très nette, surtout dans le quart d'heure qui suit l'injection de 1 cc. de Neptal.

CHIEN (S). — Cette expérience a été conduite avec un protocole analogue à celui de l'expérience précédente, mais ayant voulu doser le chlore dans le sang de l'animal, nous avons fait usage d'anesthésiques non halogénés et, dans le cas présent, nous avons utilisé le sonéryl sodique (sonéryl dissous à ébullition dans une quantité suffisante de carbonate de soude).

Nous avons obtenu les résultats suivants : (Voir tableau page 80).

Chien (S). — ♂ 7 kg. 500, Sonéryl sodé 0 gr. 06 par kilogramme

L'effet diurétique du Neptal est donc manifeste, le volume d'urine émis dans l'unité de temps ayant passé de 1 à 11. Comme dans l'expérience précédente, nous constatons une phase d'inhibition sitôt après l'injection, inhibition dont la durée varie dans le même sens que la dose injectée.

(1) Il s'agit des ampoules de Neptal « Rhône-Poulenc » contenant 1 cc. 5 d'un soluté, dans le chlorure d'ammonium de 0 gr. 092 de Neptal par cc. correspondant à 0 gr. 0374 de mercure.

HEURE	INJECTIONS INTRAVEINEUSES	VOLUMES D'URINE EN CC.	
		RECUEILLI	RAPPORTÉ A 15 MINUTES
16.17	—	—	—
16.47	—	2.05	1
16.47	Neptal 0 cc. 6	—	—
17.7	—	1.6	1.2
17.22	—	6.0	6.0
17.37	—	12.5	12.5
17.37	Neptal 0 cc. 3	—	—
17.42	—	4.0	12.0
17.42	Neptal 0 cc. 5	—	—
17.57	—	0.9	0.9
18.12	—	11.0	11.0

Remarquons aussi que ces deux chiens ont supporté sans troubles apparents chez l'animal anesthésié, des quantités considérables de mercure injectées par voie veineuse (0 cc. 2 de Neptal par kilog., soit 0 gr. 007 de mercure).

Pourtant tous les résultats que nous avons obtenus sont loin d'avoir mis en évidence des actions aussi nettes du Neptal.

Chien (Y). — 19 kg., Sandoptal sodé, 0.05 par kg.

HEURE	INJECTIONS INTRAVEINEUSES	VOLUMES D'URINE EN CC.	
		RECUEILLI	RAPPORTÉ A 5 MINUTES
17.25	—	—	—
17.30	—	1	1
17.35	—	1.4	1.4
17.40	—	1.4	1.4
17.41	Neptal 0 cc. 5	—	—
17.46	—	1.3	1.3
17.51	—	1.1	1.1
17.56	—	0.7	0.7
18.16	—	2.9	0.7
18.18	Neptal 0 cc. 5	—	—
18.23	—	0.2	0.2
18.43	—	2.4	0.6
18.45	Neptal 0 cc. 5	—	—
19.00	—	0.8	0.3

Le Neptal, dès la dose de 0 cc. 5 a défavorisé la diurèse, et à dose plus élevée, il l'a presque totalement inhibée.

Chien (Z). ♀ 17 kg., Sonéryl sodé, 0,045 par kg.

HEURE	INJECTIONS INTRAVEINEUSES	VOLUMES D'URINE EN CC.	
		RECUEILLI	RAPPORTÉ A 4 MINUTES
16.55	—	—	—
16.59	—	1.5	1.5
17.3	—	1.5	1.5
17.5	Neptal 0 cc. 3	—	—
17.9	—	1.0	1.0
17.13	—	1.7	1.7
17.21	—	2.9	1.5
17.23	Neptal 0 cc. 6	—	—
17.27	—	1.2	1.2
17.31	—	1.8	1.8
17.35	—	2.1	2.1
17.39	—	3.0	3.0
17.43	—	2.1	2.1
17.45	Neptal 0 cc. 6	—	—
17.49	—	0.7	0.7
17.53	—	1.3	1.3
17.57	—	2.1	2.1
18.1	—	3.0	3.0
18.5	—	3.0	3.0

L'effet diurétique fourni par le Neptal n'a pas été très considérable, il a néanmoins produit une augmentation sensible mais passagère de la diurèse qui a été, au maximum, doublée.

Si les deux premiers chiens ont été très sensibles au Neptal, on voit que les chiens Y et Z y ont peu réagi, et nous allons citer maintenant d'autres cas encore moins favorables.

Un chien de 19 kg (chien U) endormi au sonéryl ne présente, après une injection de 0 cc. 5 de Neptal qu'une augmentation de diurèse de 20 % (3 cc. 5 d'urine en un quart d'heure avant Neptal; 4 cc. 2 après Neptal).

Un autre chien (chien T, 5 kg. 500), présente après une injection de 0 cc. 3 de Neptal, une longue phase d'anurie et lorsque la diurèse se rétablit elle atteint à peine le volume antérieur à l'injection.. Avec le chien R (15 kg. 200) dont la diurèse normale a été longue à s'établir après l'opération l'injection de 1 cc. de Neptal amène un ralentissement marqué de la diurèse qui passe de 1 cc. en vingt minutes à 0 cc. 6. Elle reprend ensuite légèrement et atteint 1 cc. 4, puis s'établit une anurie totale.

Les urines de ces chiens endormis au sonéryl sodé étaient fréquemment hématiques. Nous avons pensé que l'hypnotique agissait peut-être sur le fonctionnement du rein et inhibait l'action du Neptal, aussi avons-nous essayé

l'emploi du somnifère à la dose de 0 cc. 5 sans plus de succès d'ailleurs. Nous avons également tenté d'employer l'association morphine-uréthane indiquée par Sollmann (55) et nous avons injecté par voie intramusculaire 0,01 gr. de morphine et 0,30 gr. d'uréthane par kilog. Cette dose n'a pas suffi à amener un sommeil profond chez le chien (chien W, 12 k. 500). Nous avons alors injecté par voie veineuse une faible dose (0 gr. 02 par kg.) de sonéryl sodé qui amène un sommeil immédiat. Nous n'avons pas observé d'hématurie, mais nous n'avons eu pour une injection de Neptal de 0 cc. 4 qu'une variation minime de la diurèse, qui a d'ailleurs diminué.

Si donc on peut dire que le Neptal possède souvent une action diurétique très nette chez le chien anesthésié (diurèse onze fois augmentée), il faut aussi reconnaître la fréquence des cas où l'injection de Neptal est suivie d'un effet minime ou nul.

Effet diurétique du Neptal sur le rein isolé du chien. — Nous avons été amené à tenter pareille expérience parce que, d'une part, l'action du Neptal sur le rein semblait inconstante et que, d'autre part, des problèmes théoriques sur le point d'attaque rénal ou extra-rénal des diurétiques mercuriels étaient soulevés ; ces deux ordres de faits nous ont incité à pousser l'analyse de l'action diurétique du Neptal jusqu'à sa réalisation la plus simple, c'est-à-dire en opérant sur un rein privé de toutes ses connexions et maintenu en survie par perfusion de sérum physiologique.

La perfusion du rein isolé dans l'étude des diurétiques mercuriels ne paraît pas avoir été pratiquée fréquemment par les pharmacologues et nous n'avons trouvé, comme techniques s'inspirant de préoccupations semblables aux nôtres, que celles indiquées par ROBERT SCHMIDT, INOSUKE NOGUCHI et par MARIJA LEMESIC.

SCHMIDT (56) montre que le Novasurol augmente la diurèse lorsqu'on en perfuse dans les reins de grenouilles. NOGUCHI (57), opérant d'une façon analogue, a reconnu que le fonctionnement rénal n'était pas perturbé, qu'à faible dose le Novasurol agissait sur la diurèse aqueuse et chlorurée, et à dose forte n'agissait que sur l'élimination des chlorures. NOGUCHI montre aussi que les dérivés mercuriels, perfusés à faible concentration, agissent sur la fonction glomérulaire du rein (irriguée par l'artère rénale) et non sur la fonction tubulaire (irriguée par la veine porte rénale) et que ces

mercuriels perfusés à dose élevée inhibaient fonctionnellement les tubes contournés; en effet, la perfusion faite par la veine porte rénale n'amène pas d'augmentation de diurèse dans le cas des faibles doses de Novasurol, et amène les mêmes troubles qu'en perfusion artérielle lorsqu'il est employé à dose élevée.

LEMESIC (58) opère sur le rein isolé du lapin par perfusion de sérum froid dans l'artère rénale et il compte le nombre de gouttes qui sortent de l'uretère en un temps déterminé. L'addition de Novasurol au sérum double et même quadruple la diurèse.

La méthode que nous employons se rapproche de celle de LEMESIC, mais elle s'adresse au rein de chien, le liquide de perfusion est tiède, et on se préoccupe non seulement de la diurèse, mais encore du débit de la perfusion.

Le chien est anesthésié au chloralose et abondamment saigné par ponction carotidienne, cette saignée n'est pas indispensable, mais diminue les chances de coagulation du sang dans le rein ou les vaisseaux rénaux. Le rein est ensuite abordé par voie dorsale (en coupant les muscles dorsaux et lombaires) ou par voie latérale en faisant l'incision sous la partie externe du rebord costal. Le rein est saisi à la main le plus délicatement possible, de façon à ne pas le léser par compression; on enlève, en s'aidant de la sonde cannelée, la graisse qui l'entoure et on découvre ainsi, confluant au hile du rein, l'artère et la veine rénales et l'uretère. Aussitôt, on place une ligature sur l'artère, aussi loin du rein que possible, et on y engage une canule en verre à laquelle on adapte une seringue et on fait passer immédiatement une cinquantaine de centimètres cubes de sérum physiologique. Cette manœuvre est absolument indispensable, si l'on veut éviter la coagulation du sang dans les capillaires rénaux, ce qui rendrait la perfusion impossible sans léser le rein. On voit le rein se décolorer peu à peu, ainsi que le liquide qui parcourt la veine rénale. On introduit alors une canule dans la veine rénale, une autre dans l'uretère et on sectionne les connexions qui relient le rein à l'organisme. On adapte le rein ainsi isolé à l'appareil à perfuser.

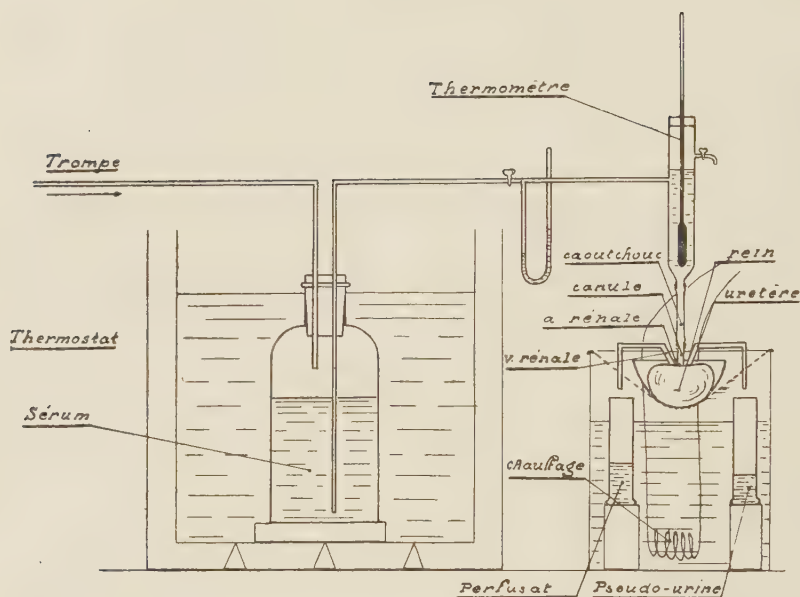


Schéma du dispositif employé dans la perfusion du rein isolé.

Cet appareil comprend un thermostat dans lequel plongent deux ou trois flacons munis de deux tubulures; l'une d'entre elles est adaptée à une trompe à vide fonctionnant comme trompe soufflante, l'autre communique à l'artère rénale; sur son trajet sont intercalés un robinet qui permet de régler la pression, un manomètre et un thermomètre. Le thermomètre doit indiquer une température d'environ 40°; on peut choisir la pression à laquelle on opère pour avoir une perfusion de vitesse convenable, mais il faut maintenir cette pression constante pendant toute la durée de la perfusion; nous avons souvent opéré avec une pression de 12 cm. de mercure.

Le rein est maintenu dans une atmosphère humide grâce à un bain d'eau chauffé par une pince électrique. Pour compter les gouttes qui perfusent, il est commode d'employer des canules en verre coudees à angle droit; on peut aussi recueillir le liquide qui s'écoule dans des éprouvettes graduées et lire les volumes qui s'accumulent en un temps déterminé.

Pour faciliter l'exposé de nos expériences, nous appellerons « perfusat » le liquide qui s'écoule par la veine rénale, et « pseudo-urine » celui qui s'écoule par l'uretère.

Nous avons toujours mesuré les volumes ou le nombre des gouttes de pseudo-urine et de perfusat qui passaient dans le même temps. Nous pensons, en effet, que si la valeur diurétique d'un produit doit se juger uniquement d'après le volume d'urine qu'il fait excréter il n'est pas sans intérêt, pour connaître les variations de valeur fonctionnelle du rein, de comparer les quantités d'urine secrétées, aux quantités de sang perfusées pendant le même temps.

Les premières des expériences que nous allons citer, étaient destinées à nous renseigner sur les conditions optima à réaliser pour étudier l'action du Neptal sur le rein isolé.

Une injection massive de Neptal (1/2 cc.) dans l'artère rénale amène d'abord une inhibition qui dure environ un quart d'heure, puis la diurèse recommence; elle est diminuée par rapport à la normale, mais augmentée par rapport au volume perfusé. Si nous désignons par U et S les volumes de pseudo-urine et de perfusat qui s'écoulent en une minute et que nous considérons le rapport $100 \frac{U}{S}$ nous avons constaté que ce rapport passait de 1,6 au début de la perfusion à 2,5 au moment de la reprise de la diurèse après l'injection de Neptal.

Sur un autre rein, nous avons opéré une perfusion d'un soluté de 5 cc. de Neptal dans un litre de sérum; il y a d'abord accélération de la diurèse, puis inhibition. Dans la phase d'accélération le débit urinaire passe de 2 cc. à 3 cc. 6; en même temps que la vitesse de perfusion diminue de 44 cc. à 30 cc., de sorte que le rapport $100 \frac{U}{S}$ passe de 4,5 à 12.

Dans une autre expérience, une perfusion de Neptal à 1 pour mille amène un gros ralentissement de la diurèse sans accélération préalable; néanmoins, le débit de la perfusion décroît plus que le débit urinaire et le rapport $100 \frac{U}{S}$ passe de 6,5 à 10. Un autre rein, également perfusé avec du Neptal à 1 pour mille, mais dont la diurèse normale était très faible, montre une notable augmentation de celle-ci, avec accroissement de la vitesse de perfusion; le rapport $100 \frac{U}{S}$ passe de 1,5 à 2.

Une autre expérience, avec perfusion de Neptal à 1 pour mille est plus instructive; le débit urinaire passe de 44 à 113, c'est-à-dire qu'il est plus que doublé; le débit du perfusat augmente parallèlement, mais un peu moins vite; le rapport $100 \frac{U}{S}$ passe de 2 à 2,5. Chez ce même chien, une injec-

tion massive de 0 cc. 2 de Neptal faite dans l'artère amène une accélération considérable, mais passagère de la diurèse, qui passe à 163 (quatre fois la diurèse initiale), et du débit du perfusé; le rapport $100 \frac{U}{S}$ passe à 3. Mais rapidement surviennent des symptômes d'intoxication du rein : vitesse de perfusion et diurèse diminuent fortement, celle-ci moins vite que celui-là de sorte que le rapport $100 \frac{U}{S}$ reste à 2,5, tandis que la normale était de 2.

On peut donc conclure que, lorsque le Neptal agit, la diurèse est très augmentée, ainsi que la vitesse de perfusion et que, lorsqu'il cause une intoxication du rein, c'est bien plus le débit de la perfusion qui se ralentit que la diurèse, le pouvoir sécréteur du rein restant plus élevé par rapport au volume de sérum qui le traverse, que dans la normale.

L'expérience suivante confirme ces conclusions : dans un premier temps nous perfusions à travers le rein isolé du Neptal à 1 pour mille, la diurèse s'abaisse aussitôt de 3 à 1,8, le débit du perfusé de 35,3 à 15, le rapport $100 \frac{U}{S}$ reste augmenté, il passe de 0,84 à 1,18. Les observations précédentes nous permettent de conclure qu'il y a intoxication du rein. Nous procédons aussitôt à une perfusion prolongée de sérum qui lave le rein et nous perfusions ensuite du Neptal à 0,5 pour mille. A cette dilution plus faible, l'action du Neptal se fait sentir immédiatement, le débit urinaire s'élève rapidement à 35,3 (près de douze fois la diurèse normale), le débit du perfusé s'élevant seulement jusqu'à 100. C'est dire que le rapport $100 \frac{U}{S}$ augmente considérablement, il s'élève à 3,53, soit le quadruple de sa valeur initiale.

Par contre, dans d'autres cas, nous avons observé qu'une perfusion rapide faite avec du Neptal, même à la dilution de 0,5 pour mille amenait de l'inhibition dans le fonctionnement rénal, au début la diurèse reste invariée et la vitesse de perfusion diminue, puis, rapidement, la diurèse se met à décliner; le rapport $100 \frac{U}{S}$ passe de 5,7 à 7,1 au début de l'intoxication, pour tomber ensuite à 4.

Enfin, nous avons même observé un cas d'intoxication rénale au cours d'une perfusion avec du Neptal à 0,25 pour mille, ce qui correspond à une dilution de 1 centigramme de mercure par litre : la diurèse reste inchangée, le débit sanguin est ralenti d'un tiers, le rapport $100 \frac{U}{S}$ passe de 2,5 à 3,6.

Cette intoxication par une solution de Neptal aussi diluée (0 cc. 25 par litre, nous paraît d'autant plus curieuse à signaler que le deuxième rein du chien ayant été mis en expérience dans le même moment, et perfusé avec la même solution de Neptal à 0,25 pour mille dans un appareil identique, a parfaitement réagi à l'action du Neptal par un effet diurétique net, le débit urinaire augmentant d'un tiers et le débit sanguin également.

De cette étude sur le rein isolé du chien, nous pouvons donc conclure que :

1° Le Neptal possède fréquemment une action diurétique, l'augmentation de la diurèse s'accompagnant d'une augmentation souvent plus lente du débit de la perfusion à travers le rein.

2° A dose toxique, le Neptal diminue d'abord très fortement le débit sanguin avant d'abaisser la diurèse, et lorsque celle-ci est abaissée, le rapport de la pseudo-urine excrétée pendant un temps déterminé au liquide perfusant qui a parcouru l'organe pendant ce temps reste souvent augmenté.

3° La dose de Neptal qui intoxique un rein est extrêmement variable d'un animal à l'autre et peut même être différente pour chacun des reins d'un même animal.

Action du Neptal sur la perfusion du train postérieur de cobaye. — La technique que nous avons employée a été décrite par JEANNE LÉVY (59) et est inspirée de celle indiquée par C. HEYMANS et P. REGNIERS (60). Elle permet de mesurer le volume de liquide qui parcourt le système circulatoire des membres postérieurs, volume qui est évidemment proportionnel, toutes choses étant égales d'ailleurs à l'état de vasomotricité des vaisseaux.

Nous venons de voir que, sur le rein isolé du chien, le Neptal amenait, dans les cas favorables, une augmentation du débit de la perfusion et, qu'au contraire, l'intoxication s'accompagnait d'un ralentissement. Le Neptal agit de façon analogue lorsqu'on pratique la perfusion du train postérieur de cobaye.

Voici comment nous avons opéré nos expériences. Le cobaye est tué par saignée. On ouvre la cavité abdominale, on retire les intestins avec précaution et on isole l'aorte abdominale et la veine cave, on les libère et on leur adapte, à chacune, une canule métallique. Pour empêcher toute fuite de liquide, on lie les vaisseaux au-dessus des canules, on lie également les vaisseaux rénaux et on commence aussitôt la perfusion en se servant du thermostat et des appareils que nous avons décrits à propos de la perfusion du rein isolé du chien. Les gouttes qui s'échappent sont reçues sur un

tambour enregistreur de Marey. Ce tambour communique à un tambour inscripteur dont le style appuie sur un cylindre enregistreur. Un chonographe permet d'enregistrer le temps. Il est alors facile de compter le nombre de gouttes qui tombent en un temps donné et d'étudier les phénomènes vasomoteurs que produit la perfusion de solutions de Neptal à divers titres.

Voici, condensés dans les tableaux ci-dessous, les résultats que nous avons obtenus :

COBAYE N° 1		COBAYE N° 2	
LIQUIDE PERFUSÉ	NOMBRE DE GOUTTES QUI S'ÉCOULENT EN 20 SECONDES	LIQUIDE PERFUSÉ	NOMBRE DE GOUTTES QUI S'ÉCOULENT EN 40 SECONDES
Sérum NaCl (à 9 ‰)	21	Sérum	20
Sérum + Neptal (à 1 ‰)	16	Sérum + Neptal (à 0.25 ‰)	19
Sérum + Neptal (à 2 ‰)	7	—	25
		—	33
		—	30
		—	25
		Lavage prolongé au sérum	24
		Sérum + Neptal (à 0.50 ‰)	22
		—	16

La vitesse de perfusion du train postérieur de cobaye est modifiée lorsqu'on ajoute du Neptal au liquide perfusant. A faible dose (0,25 pour mille), le Neptal accélère la perfusion, à dose plus forte (1 à 2 pour mille) il amène un gros ralentissement. Ces résultats sont donc comparables à ceux obtenus en perfusant le rein isolé du chien, il semble nettement établi que le Neptal agit sur le calibre de l'appareil circulatoire, il est vasodilatateur à faible dose, vaso-constricteur à dose plus élevée.

Modifications que le Neptal apporte dans la composition du sang et de l'urine. — La question des modifications qu'apportent les dérivés mercuriels dans la répartition des

divers constituants de l'économie a été abordée par de très nombreux auteurs parce qu'ils pensaient trouver dans cette étude une réponse à la solution du problème : détermination du « point d'attaque » des dérivés mercuriels dans l'organisme.

Sans vouloir insister sur tous les travaux qui ont été faits dans ce but, nous voudrions en mentionner quelques-uns avant d'indiquer le résultat de nos expériences qui ont surtout porté sur les variations du chlore urinaire et sanguin.

Sur la composition chimique des urines, l'accord est à peu près unanime : les chlorures sont très augmentés, qu'on les rapporte au litre ou au volume émis en 24 heures et cela même si l'effet diurétique n'a pas lieu (SAXL) (20).

Le sodium éliminé est en forte augmentation, surtout si l'action du composé mercuriel est favorisée par l'action du chlorure d'ammonium qui provoque un peu d'acidose (KEITH et WHELAN) (61).

Le rapport $\frac{K}{Na}$ est abaissé (STEHLE et MELVILLE) (62).

Les phosphates éliminés diminuent d'abord pour revenir ensuite au taux initial (STEHLE et MELVILLE) (62) ; d'après KEITH et WHELAN (61), ils varieraient peu.

La réaction de l'urine deviendrait alcaline, d'après BOHN (63), alors que son pH ne varierait pas, d'après KEITH et WHELAN (61).

Les variations dans la composition chimique du sang ont donné lieu à un grand nombre de travaux contradictoires, et ces contradictions proviennent quelquefois de ce que les auteurs ont opéré dans des conditions différentes.

Les variations des cations sont inconstantes ou nulles (KEITH, WHELAN (61), STEHLE et MELVILLE) (62). Pourtant, DURON (54) signale une augmentation nette et constante du calcium sanguin 24 heures après une injection de Neptal, alors que pour NOGUCHI (64) l'injection de Novasurol amènerait plutôt une diminution de la calcémie. Ce dernier auteur note également une augmentation du potassium sanguin.

Pour SAXL et HEILIG (65) et MÜHLING (42), l'augmentation

de l'élimination du chlore urinaire s'accompagnerait d'une hypochlorémie en même temps qu'il y aurait augmentation du chlore dans les transsudats. Au contraire, pour HATZIEGANU et ses collaborateurs (32), la chlorémie augmente 8 fois sur 12 de 0 gr. 50 à 1 gr. par litre.

Les composés azotés varient peu, l'acide urique, la créatinine, l'azote résiduel restent sans changement, mais alors que pour HATZIEGANU (32), l'azotémie est invariable, pour CHABANNIER, LEBERT et LUMIÈRE (66), l'azotémie augmente après une injection de Neptal pour ne revenir à la normale qu'au bout de quelques jours et s'améliorer ensuite. D'ailleurs, pour LECENE, D'ALLAINES et WOLFRAMM (67), l'azotémie augmenterait notablement au bout de quelques semaines. La constante d'AMBARD est augmentée; l'urée rapportée au litre d'urine étant en même temps diminuée, ces auteurs en concluent que le Neptal crée une véritable « néphrite fonctionnelle aiguë ».

La pression artérielle n'est que peu modifiée, d'après ROWNTREE, KEITH, BARRIER (68), alors qu'au contraire JACKSON (69) compare l'action du Salyrgan sur la pression à celle de l'Adrénaline, notant toutefois que la brusque élévation de pression est plus faible, plus lente, plus prolongée qu'avec cette hormone. Nous n'avons pas observé de modifications de la pression artérielle après injection de Neptal au chien anesthésié.

Mais l'élément dont le dosage a été le plus souvent étudié est l'eau du sang, car on pensait élucider par là si l'augmentation de la diurèse s'accompagnait d'une dilution du sang par de l'eau venue des tissus (hydrémie), ou au contraire d'un épaissement du sang. ELLINGER (70) est partisan de l'hydrémie, RAAB (71), NONNENBRUCH (72), prétendent au contraire avoir décelé un épaissement dans le sang. Enfin, SAXL et HEILIG (65), MÜHLING (42), BOHN (73) et YAMAGUSHI (74), affirment qu'il y a hydrémie passagère suivie d'un épaissement du sang.

Et si les opinions varient sur l'hydrémie sanguine, les méthodes proposées pour la mesurer sont également variables : dosage réfractométrique des protéines, dosage de l'hémoglobine, dosage du volume des hématies, détermination de l'extrait sec, détermination

du volume du sang circulant par la méthode au trypanrot. Cette dernière méthode due à SEYDERHELM et LAMPE (75), a permis à FEHER (76) de montrer que l'injection de Salyrgan augmente la quantité de sang circulant, en même temps que le volume des hématies lu à l'hématimètre augmente un peu. Il y a donc accroissement de la quantité de sang qui traverse le rein (sang qui peut affluer hors des « dépôts de sang ») et épaissement du sang circulant.

Nous n'avons pas voulu apporter de contribution personnelle à un ensemble de travaux où la contradiction est quelquefois plus apparente que réelle, car les divers dosages ont souvent été effectués dans des conditions très différentes. Nous avons borné notre étude à suivre l'élimination du chlore et de l'urée au cours de quelques expériences de diurèse, et à étudier les variations de la chlémie au cours des déterminations de la diurèse sur le chien anesthésié, ce qui nous a permis de faire quelques déductions sur le mode d'action du Neptal.

Variations du chlore et de l'urée urinaire dans les expériences de longue durée

Chien (O). — Ce chien qui avait déjà reçu une injection du produit mercuriel 383 présentait une teneur en chlorures dans les urines oscillant autour de 2,8 pour mille, soit 0 gr. 90 dans les vingt-quatre heures. L'injection de Neptal qui a été mortelle, a amené une élimination de chlorure de sodium de 11 gr. pour mille représentant l'élimination de 1 gr. 34 de chlorure de sodium dans les 120 cc. d'urine excrétée.

L'urée a varié en sens contraire; l'élimination quotidienne, qui était d'environ 7 gr. tombe à 0 gr. 60, la concentration de l'urée, rapportée, au litre tombant de 13 à 5 pour mille. L'intoxication mercurielle s'est manifestée très nettement par une forte rétention d'urée.

Chien (P). — L'élimination du chlore et de l'urée ayant été suivie régulièrement, leurs principales variations ont été rapportées dans le tableau ci-dessous :

Les résultats que l'on peut lire dans le tableau p. 92 conduisent aux conclusions suivantes :

L'injection de Neptal augmente la quantité de chlore excrétée dans les quelques heures qui suivent l'injection, cette augmentation

TEMPS	INJECTIONS INTRAMUSCULAIRES	VOLUME DES URINES RAMENÉ A 24 HEURES	NaCl o/oo EN GR.	URÉE o/oo EN GR.	NaCl PAR JOUR	URÉE PAR JOUR
1 jour	—	560	4.0	15.5	2.24	8.7
2 ^h	Neptal 1 cc.	900	11.0	10.2	13.2	12.3
1 ^h 10	—	1400	11.2	8.6	15.8	12.4
1 jour	—	750	4.7	7.6	3.5	5.7
1 —	—	285	2.79	16.2	0.80	4.62
2 —	—	350	4.16	20.2	1.46	7.07
2 —	—	1080	2.55	12.4	2.75	13.39
6 ^h	500 gr. d'eau per os, puis Neptal 1 cc.	3800	2.88	5.0	10.96	19.00
1 jour	—	620	2.34	9.4	1.45	5.8
1 —	—	720	0.45	13.3	0.33	9.58
4 —	—	775	2.94	6.1	2.28	4.73
3 —	—	1000	2.46	15.8	2.46	15.8
4 —	—	800	2.40	19.4	1.92	15.5
1 —	—	1150	2.46	10.5	2.83	12.1
5 —	—	800	3.63	13.0	2.90	10.4
7 —	—	860	1.87	10.8	1.61	9.29
2 —	—	850	3.98	16.0	3.38	13.6
1 —	Neptal 1 cc.	750	5.32	19.0	3.98	14.25

est fugace et est bientôt suivie d'une rétention compensatrice, puis l'élimination du chlore reprend sa valeur normale.

L'action sur l'excrétion uréique est moins nette, le Neptal abaisse la concentration de l'urée dans l'urine, ce qui se traduit par une diminution de l'urée excrétée par jour, lorsque la diurèse est peu augmentée.

C'est ce phénomène qui avait permis à CHABANNIER et ses collaborateurs (66) de dire que le Neptal produisait une véritable néphrite fonctionnelle.

Variations du chlore et de l'urée urinaires dans les expériences faites sur le chien anesthésié

Chien Q.

TEMPS EN MINUTE	INJECTIONS (INTRAVEINEUSES)	VOLUME D'URINE, RAPPORTÉ A 15 MIN.	CHLORE 0/00 EN GR.	URÉE 0/00 EN GR.	CHLORE EN CG. EN 15 MIN.	URÉE EN CG. EN 15 MIN.
15	—	2.5	9.71	14.0	2.43	3.50
	Neptal 0 cc. 2					
15	—	3.8	9.77	14.0	3.71	5.32
15	—	3.8	9.16	12.3	3.48	4.63
15	—	3.0	8.37	15.0	2.51	4.50
	Neptal 0 cc. 2					
15	—	3.9	7.71	15.8	3.01	6.16
	Neptal 0 cc. 4					
15	—	2.6	8.80	15.8	2.29	4.11
15	—	6	10.80	11.5	6.48	6.90
	Neptal 1 cc.					
15	—	0.5	?	?	?	?
15	—	5.5	9.92	6.9	5.46	3.79
15	—	15	10.23	6.60	15.34	9.90

Les injections de Neptal ont peu modifié la concentration des urines en chlore, la quantité de chlore éliminée a donc subi une augmentation parallèle à celle de la diurèse. La concentration de l'urine en urée a d'abord peu varié, puis s'est abaissée de sorte que l'élimination uréique s'est trouvée triplée pour une diurèse sextuplée.

Chien S.

TEMPS EN MINUTES	INJECTIONS INTRAVEINEUSES	VOLUME D'URINE RAPPORTÉ A 15 MINUTES	CHL. 0/00 EN GR.	URÉE 0/00 EN GR.	CHLORE EN CG. EN 15 MIN.	URÉE EN CG. EN 15 MIN.
30	—	1	7.25	35	0.725	3.5
	Neptal 0 cc. 6					
20	—	1,2	7.43	34.5	0.90	4.14
15	—	6.0	10.85	13.7	6.51	8.22
15	—	12.5	12.17	7.6	15.21	9.50
	Neptal 0 cc. 3					
15	—	12	12.75	7.1	15.30	8.52
	Neptal 0 cc. 5					
15	—	0.9	14.82	?	1.33	?
15	—	11.0	10.47	5.8	11.52	6.38

Les injections de Neptal ont augmenté la concentration de l'urine en chlore et, *a fortiori*, l'élimination du chlore par unité de temps. La dernière injection de Neptal a déclenché une très longue phase d'inhibition rénale pendant laquelle la sécrétion d'urine a été arrêtée, on voit que dès que l'excrétion urinaire reprend, la concentration en chlore est maxima. La concentration uréique est très diminuée, pourtant l'excrétion par unité de temps reste notablement augmentée.

Dans les expériences où le Neptal agit peu (chien U) ou même n'agit pas (chien W), nous avons remarqué, d'accord avec Saxl (20) que l'augmentation de la concentration et du débit du chlore était notable.

Chien U. — Sous l'action du Neptal, le chlore par litre passe de 3 gr. à 4 gr. et l'excrétion par quart d'heure de 1 cg. 06 à 1 cg. 57.

Chien W. — Le chlore par litre passe de 1 gr. 29 à 1 gr. 52, l'excrétion restant de 0 cg. 15.

Dans ce cas, la concentration uréique de l'urine varie peu, elle diminue un peu.

Chien Y. — Les variations du chlore et de l'urée sont tout à fait comparables à celles observées pour le chien W.

En résumé, le Neptal augmente l'excrétion urinaire du chlore, et sa concentration dans l'urine, même si l'effet diurétique est peu marqué. Cette action est maxima sitôt après l'injection, elle est suivie dans les expériences de longue durée d'une rétention compensatrice. La concentration uréique est toujours abaissée et cela d'autant plus que la diurèse est plus forte, mais la quantité d'urée excrétée est souvent supérieure à la normale.

Variations de la chlorémie au cours des expériences de diurèse sur le chien anesthésié. — Nous avons prélevé le sang grâce à une canule placée dans la carotide, de sorte que nous avons toujours analysé du sang artériel. Nous avons dosé le chlore par la méthode pondérale en suivant la technique indiquée par DELAVILLE et BROUN (77). On mesure 1 cc. de sérum dans un bécher de 50 cc. environ en se servant d'une pipette contrôlée, on l'additionne de quelques centimètres cubes d'acide nitrique nitreux et d'une solution environ déci-normale de nitrate d'argent dans l'acide azotique pur. On porte au bain-marie bouillant et on accélère la destruction des matières organiques par additions successives de petites quantités de permanganate de potasse purifié par

recristallisation. Lorsque le permanganate n'est plus décoloré, on ajoute un peu de glucose pour en détruire l'excès, et on filtre sur un petit filtre de Pregl en verre poreux d'Iéna que l'on a, au préalable, séché à l'étuve et taré. Le précipité de chlorure d'argent est lavé à l'eau, l'alcool, l'éther et séché à l'étuve, puis pesé.

Nous avons effectué nos pesées à la microbalance de Sartorius, qui permet l'appréciation aisée du centième de milligramme.

Les erreurs que l'on commet dans l'emploi de cette méthode proviennent uniquement des manipulations et peuvent être extrêmement faibles. Voici, par exemple, les chiffres que nous ont fournis deux expériences de contrôle :

	EXPÉRIENCE	CONTRÔLE
	—	—
Filtre vide	5.60114	5.14468
Filtre AgCl	3.61683	5.16040
AgCl.....	0.01569	0.01572

L'erreur dans cette expérience a donc été de 3 centièmes de milligramme, soit une erreur relative de $\frac{3}{1572}$ soit 2 ‰ environ.

La teneur en chlore du sang de chien étant aux environs de 4,5 pour mille, nous aurons donc une erreur de 8 milligrammes par litre, c'est dire que le chiffre des centigrammes de la chlorémie est sûrement exact.

Chien S.

	CHLORE PAR LITRE EN GRAMMES
	—
Avant Neptal	4.184
En pleine diurèse due à l'injection de Neptal....	3.606
Dans la phase d'inhibition due à la troisième injection de Neptal	3.880
En pleine diurèse due à la 3 ^e injection de Neptal	3.672

Les variations de chlore dans le sang concordent avec ses variations dans l'urine : l'hypochlorémie coïncide avec une plus forte élimination de chlore dans l'urine. L'urine cesse-t-elle d'être secré-

tée, le chlore augmente dans le sang; la sécrétion reprend-elle, l'hypochlorémie s'accroît.

Chien W.

	CHLORE PAR LITRE EN GRAMMES
Avant Neptal	3.621
Pendant la phase d'inhibition	3.937
En pleine diurèse due au Neptal	3.878

La phase d'inhibition ayant été très longue, le sang s'est enrichi en chlore, et la chlorémie s'abaisse dès que l'excrétion de l'urine reprend.

Chien Y.

	CHLORE PAR LITRE EN GRAMMES
Avant Neptal	3.833
Un quart d'heure après le Neptal.	3.856
Aussitôt après la deuxième injection	3.775
Après la troisième injection	3.903

Sur ce chien, le Neptal n'a modifié que lentement la diurèse, ce qui explique l'enrichissement passager du sang en chlore après la première injection; quant à la troisième injection, qui amène une anurie presque totale, elle augmente très notablement la chlorémie.

Chien Z.

	CHLORE PAR LITRE EN GRAMMES
Avant Neptal	4.194
Après la première injection	4.499
Après la deuxième injection (au moment de la diurèse maximum)	4.415
Sitôt après la troisième injection	4.376
En pleine diurèse, après cette troisième injection. .	4.308

La mobilisation du chlore sous l'action du Neptal est manifeste; au début, l'élimination urinaire est très lente, le sang s'enrichit en chlore; dès que la diurèse reprend, la chlorémie diminue.

De ces diverses expériences rapportées plus haut, on peut con-

clure que le Neptal agit sur la teneur en chlore du sang et de l'urine.

Si l'action du Neptal sur le rein est précoce et intense (chien S), il y a excrétion, par l'urine, d'une forte quantité de chlore; en même temps, la chlorémie s'abaisse (elle passe, pour le chien S, de 4 gr. 184 à 3 gr. 606). Si, au contraire, l'action sur la diurèse est lente à s'établir, le Neptal agit d'abord sur le chlore des tissus qu'il mobilise : le sang s'enrichit en chlore (pour le chien Z, la chlorémie passe de 4 gr. 194 à 4 gr. 499). Lorsque la diurèse vient à reprendre après une phase d'anurie, la chlorémie diminue (chien Z, la chlorémie s'abaisse de 4 gr. 499 à 4 gr. 308). Enfin, si une nouvelle injection de Neptal amène de l'anurie, on voit aussitôt la chlorémie augmenter (chien Y, la chlorémie passe de 3 gr. 775 à 3 gr. 903).

Ainsi pensons-nous pouvoir expliquer les différentes opinions émises par les divers expérimentateurs qui ont dosé le chlore sanguin avant et après l'injection de diurétiques mercuriels, et qui constataient soit de l'hyperchlorémie, soit de l'hypochlorémie souvent passagère. En effet, d'après nos essais décrits ci-dessus, la chlorémie ne dépend pas seulement de l'élimination du chlore par l'urine ou de la mobilisation du chlore des tissus, elle dépend à la fois de ces deux facteurs. L'élimination du chlore par voie urinaire est elle-même liée à l'action du chlore sur la cellule rénale (action diurétique ou oligurique). L'expérience montre que le chlore urinaire augmente avec la diurèse, donc s'il y a effet diurétique marqué, la chlorémie peut diminuer parce que la quantité de chlore éliminée par le rein peut être plus forte que la quantité de chlore des tissus qui passe dans le sang. Au contraire, si la diurèse est faible ou nulle, la chlorémie peut augmenter aux dépens du chlore tissulaire.

Considérations théoriques sur l'action du Neptal. — Nous ne voudrions pas clôturer cette étude sur la pharmacologie du Neptal sans signaler, brièvement, les discussions d'un intérêt théorique et clinique qui se sont élevées au sujet du mode d'action des dérivés mercuriels. Certains auteurs attribuent l'accroisse-

ment de la diurèse due aux mercuriels à une action spécifique, sans doute d'origine irritative, du diurétique ou de l'ion mercure sur le rein; d'autres prétendent que le « point d'attaque » est extra-rénal, tissulaire et que l'effet sur le rein n'est que secondaire.

Théorie de l'action extra-rénale. — Voici quelques-uns des arguments que font valoir les partisans de cette théorie :

— Chez un animal néphrectomisé, l'injection de Novasurol produit des variations de composition du sang qui permettent de conclure à une désimbibition des albumines tissulaires : BOHN (73), NONNENBRUCH (78), NOGUCHI (64). De même, après traitement par les sels d'Urane ou la cantharidine qui lèsent le rein, une injection de Novasurol amène des variations de composition du sang (SAXL) (79).

— Le Novasurol modifie les conditions d'hydratation des tissus; une grenouille augmente de poids plus rapidement dans l'eau et diminue de poids plus rapidement par dessiccation lorsqu'elle a reçu du Novasurol (PICK et MOLITOR) (80).

— Le Neptal diminue l'hydrophilie des tissus. DURON (54) étudie la vitesse de résorption d'une boule d'œdème faite au bras d'un sujet par injection d'une petite quantité de sérum physiologique (test d'hydrophilie d'ALDRICH et CLURE) (81). La boule d'œdème se résorbe beaucoup plus lentement dans les heures qui suivent l'injection de Neptal que dans la normale, c'est donc que le Neptal diminue l'affinité des tissus pour l'eau, c'est-à-dire diminue leur hydrophilie.

— Le Novasurol produit des modifications à l'état colloïdal de certains protides : la vitesse de sédimentation des hématies est abaissée, de même que la vitesse de coagulation du sang citraté. (WINTERNITZ) (82). La précipitabilité des protéines du plasma par le sulfate d'ammonium est augmentée par le Novasurol (BLEYER) (33).

— Dans le cas d'un hydrothorax (IVERSEN et HECHT JOHANSEN) (83), l'injection de Salyrgan a amené une forte diurèse avec diminution du liquide transsudé et augmentation corrélative de sa teneur en albumine. Dans d'autres cas, on a observé que la diurèse pouvait ne pas être augmentée, mais que le liquide transsudé pou-

vait s'échapper en grande partie par des drains (OFFEMBACHER) (84), ou même par les trajets d'anciennes ponctions (HOFF) (85), ou par un abcès provoqué par l'injection (ACHITOUV) (86). Nous avons eu récemment l'occasion de constater un cas analogue; un malade opéré et présentant de l'ascite a reçu une injection de Neptal; la diurèse est à peine augmentée et passe de 250 cc. à 450 cc., toutefois le chlore urinaire augmente de 1 gr. 23 à 6 gr. 67 pour mille et l'urée diminue de 28 gr. 3 pour mille à 15,8 pour mille, mais une quantité énorme de liquide d'ascite (2 à 3 litres) s'écoule en une nuit par la plaie opératoire et ce liquide est d'une grande richesse en chlorure, 13 gr. pour mille.

Théorie de l'action rénale. — Les expériences de GREMELS (87) sur la préparation « cœur-reins-poumons » de STARLING, celles de SCHMIDT (56) et de NOGUCHI (57) sur le rein isolé de grenouille, celle de M. LEMESIC (58) sur celui de lapin, les nôtres enfin sur le rein isolé du chien, montrent de façon irréfutable que les dérivés mercuriels agissent sur le rein. La belle expérience des « reins au cou » de GOVAERTS (88) confirme ce fait.

La fixation élective et très rapide du mercure sur le rein ainsi que les lésions histologiques qui en résultent sont aussi des arguments non sans valeur.

Il semble donc, à l'heure actuelle, que l'on doive considérer comme valables les arguments fournis par l'une et l'autre théorie (rénale et extra-rénale). Les expériences des reins au cou de GOVAERTS, les nôtres sur le rein isolé du chien nous semblent des arguments cruciaux en faveur d'une action rénale.

D'autre part, l'écoulement brusque des transsudats par les plaies, les modifications, de la chlorémie en l'absence d'effet diurétique, les variations de la composition du sang après injection de diurétique mercuriel chez l'animal néphrectomisé nous paraissent également des preuves irréfutables d'une action tissulaire du Neptal.

Il semble que, suivant les individus et l'état de leurs organes (rein, foie) l'une ou l'autre action puisse prédominer, se traduisant à l'extérieur par une augmentation de la diurèse, ou, lorsque celle-ci ne varie pas, par des modifications de la composition chimique de l'urine, du sang, et éventuellement des transsudats.

CONCLUSIONS

I. — Nous avons pu établir une méthode rapide et suffisamment précise de dosage du mercure, non seulement dans les liquides biologiques (sang, urine), mais encore dans les tissus. Cette méthode est basée sur la solubilisation du sulfure de mercure dans l'hypobromite de soude, et titrage iodométrique du mercure réduit par le formol.

II. — a) Nous avons apporté une contribution à l'étude de la toxicité, de la localisation et de l'élimination de quelques dérivés mercuriels sur le chien. Les substances examinées sont les suivantes :

- 1° Un dérivé de l'isobutylallyl malonylurée dont la structure n'est pas encore déterminée;
- 2° L'isobutylallylbarbiturate de mercure allyle;
- 3° L'éthylbutylbarbiturate de mercure heptanol² ;
- 4° L'isobutylallylbarbiturate de mercure phényl³ propanol² ;
- 5° Le chlorure de mercure phényl³ propanol² ;
- 6° Le glycollate de mercure heptanol² ;
- 7° La lactone du propanemalonate de mercure;
- 8° L'hydroxymercuripropanolamide de l'acide orthoacétyloxybenzoïque ou Neptal.

b) Cette étude nous a permis de conclure que la répartition du mercure dans les organes aussi bien que son élimination urinaire, sont variables d'un chien à un autre, et que la localisation maximum a

toujours lieu dans le rein, puis dans le foie; quant à l'élimination urinaire totale, elle semble liée au pouvoir diurétique.

III. — a) L'étude de l'action pharmacodynamique du Neptal a été effectuée soit chez le chien normal, soit chez l'animal anesthésié avec du chloralose ou des hypnotiques de la série barbiturique, soit sur le rein isolé du chien. L'activité diurétique du Neptal, qui est souvent fugace chez le chien normal, est le plus souvent importante chez le chien anesthésié et sur le rein isolé. Cependant, à doses même parfois très faibles, le Neptal peut inhiber plus ou moins complètement le fonctionnement du rein.

b) La quantité de chlore contenue dans l'urine excrétée sous l'action du Neptal est toujours augmentée, la concentration en chlore par litre est généralement plus élevée que dans les urines normales, tandis que la concentration en urée est le plus souvent diminuée. Dans le sang, au contraire, le sens de la variation de la concentration en chlore dépend essentiellement du volume d'urine excrété : une forte diurèse amène de l'hypochlorémie, l'oligurie amène de l'hyperchlorémie.

Les résultats de nos expériences nous permettent de conclure que le Neptal possède à la fois une action rénale et une action extra-rénale.

BIBLIOGRAPHIE

86. — ACHITOUV. — Elimination aqueuse par un abcès involontaire causé par le Novasurol. (*Bull. et Mem. Soc. Med. des Hôpitaux*, 1928-1-421.)
81. — ALDRICH (C.-A.) et CLURE (W.-Mac). — Time required for disappearance of intradermally injected salt solution. (*Journ. of Amer. Med. Ass.*, 1923. 81 - A. - 293.) — The intradermal salt solution test. (*Journ. of Amer. Med. Ass.* 1924 - 82 - B - 1425.)
36. — ALMKVIST (J.). — Beiträge zur Kenntniss der Ausscheidung des Quecksilbers insbesondere durch den Magen-Darm-Kanal. (*Archiv. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1918 - 82 - 221.)
15. — BAUDOUIN et LEWIN. — Le dosage des matières réductrices du sang. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1928 - 10 - 977.)
52. — BELITRANDI (L.). — Contribution à l'étude clinique d'un nouveau diurétique mercuriel, le Neptal. (*Thèse Med. Bordeaux*, 1928.)
33. — BLEYER (L.). — Erfahrungen über die Novasuroidiurese. (*Klin. Woch.* 1922-1-1940.)
9. — BODNAR (J.) et SZEP (E.). — Ultramikromethode zur Bestimmung des Quecksilbers. (*Bioch. Ztschr.* 1929 - 205 - 219.)
63. — BOHN (H.). — Fortgesetzte Studien über Novasurol, seine Wirkung bei verschiedener Lebensalter und bei Diabetikern, sowie sein etwaiger Einfluss auf Ionenverschiebung im Organismus. (*Klin. Woch.* 1924 - 3 - 1413, et *Deutsches Archiv. f. Klin. Med.* 1923 - 143-225.)
73. — BOHN (H.). — Experimentelle Studien über die diuretische Wirkung des Novasurols. (*Ztschr. f. ges. exp. Med.* 1923 - 31 - 303.)

5. — BOOTH (H.-S.), SCHREIBER (N.-E.) et ZWICK. — La détermination de traces de mercure, la sensibilité des essais qualitatifs pour le mercure, nouvelle méthode de recherche du mercure sensible au milliardième. (*Bull. Soc. Chim.* 1926 - 40 - 156 et *Journ. of Amer. Chem. Soc.*, 1925 - 47 - 2625.) — La détermination de traces de mercure ; dosage du mercure en présence de matières organiques. (*Bull. Soc. Chim.*, 1926 - 40 - 1242, et *Journ. of Amer. Chem. Soc.*, 1925 - 48 - 1815.)
34. — BROCK (J.). — Ueber das Auftreten hämorrhagischer Kolitis als einzige Störung nach Novasurolinjektion. (*Klin. Woch.*, 1922 - 1 - 1051.)
14. — BROWN (D.), KAYSER (F.), SFIRAS (J.). — Dosage de petites quantités de mercure dans les liquides organiques et dans les tissus. (*Bull. Soc. Chim. biol.*, 1930 - 12 - 504.)
30. — BRUNN (F.). — Salyrgan, ein neues injizierbares Diuretikum. (*Wien. Klin. Woch.*, 1924 - 37 - 901.)
8. — BUCHTALA (H.). — Ueber das Verhalten des Quecksilbers gegenüber dem menschlichen und auch tierischen Organismus bei den üblichen therapeutischen Applikationsarten. Neue Methode für den quantitativen Nachweis des Quecksilbers im Harn und im Gewebe. (*Ztschr. f. Physiol. chem.*, 1913 - 83 - 249.)
66. — CHABANIER (H.), LEBERT (M.) et LUMIÈRE (F.). — Analyse physiologique de l'action du 440 B (ou Neptal). (*Journal d'Urologie*, 1928 - 25 - 33.)
35. — CHABROL (E.), CHARONNAT (R.), MAXIMIN (M.), PORIN (J.), BOCQUENTIN (A.). — Recherches expérimentales sur l'action cholérétique du Neptal. (*C. R. Soc. Biol.*, 1929 - 3 - 991.)
44. — COLLINS (G.-W.). — Chemical examination of Salyrgan. (*Journ. of Amer. Med. Assoc.*, 1928 - 91 - B - 1994.)
77. — DELAVILLE (M.) et BROWN (D.). — Dosage du chlore dans les organes et dans le sang. (*Bull. Soc. chim. biol.*, 1927 - 9 - 621.)
54. — DURON (R.). — Des facteurs extra-rénaux de la diurèse par les sels de mercure. (*Thèse Med. Paris*, 1929.)
70. — ELLINGER (A.). — Die Angriffspunkte der Diuretica. (*Klin. Woch.*, 1922 - 1 - 249.)
3. — FABRE (R.). — Étude du dosage du mercure dans les urines. (*Journ. Pharm. et Chim.*, 1920 - 22 - 81.)
28. — FABRE (R.). — Sur une réaction du véronal et des hypnotiques dérivés de l'acide barbiturique. (*Journ. Pharm. et Chim.*, 1922 - 26 - 241.)

27. — FABRE (R.). — Sur l'hydrolyse des dérivés xanthylés du véronal et des hypnotiques de la série barbiturique, son importance en toxicologie. (*Journ. Pharm. et Chim.*, 1923 - 27 - 337.)
76. — FEHER (S.). — Salyrgan diurese und zirkulierende Blutmenge (*Wien. Klin. Woch.*, 1929 - 42 - 964.)
18. — FLEURY et MARQUE. — Contribution à l'étude des sucres réducteurs par les solutions alcalines d'iodomercurate. (*Journ. Pharm. et Chim.*, 1929 - 10 - 292.)
21. — FOURNEAU (E.) et MELVILLE (K.-I.). — I. - Studies in mercurial chemotherapy concerning mercurial toxicity, its evaluation, mechanism and relation to chemical constitution. — II. - The quantitative estimation of mercurial diuresis and its relation to chemical constitution. (*Journ. of Pharm. and exp. Therap.*, 1931-51-21 et 47.)
88. — GOVAERTS (P.). — L'action diurétique du Novasurol est-elle d'origine rénale ou tissulaire ? (*Arch. int. Pharm. et Ther.*, 1929 - 36 - 99.)
87. — GREMELS (H.). — Ueber die Wirkung einiger Diuretika am Starlingschen Herz-Lungen-Nierenpräparat. (*Archiv. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1928 - 130 - 61.)
31. — HASSENCAMP. — Novasurol als Diureticum. (*Klin. Woch.*, 1922 - 1 - 641, d'après *Zentralblatt f. inn. med.*, 1922 - 43 - 105.)
32. — HATZIEGANU (I.), GAVRILA (I.) et BORBIL. — Action des diurétiques mercuriels sur l'hydrémie, la chlorurémie, l'azotémie et les éliminations urinaires. (*C. R. Soc. Biol.*, 1928 - 2 - 1813.)
12. — HEINZELMANN (A.). — Zur Kolorimetrischen Bestimmung des Quecksilbers im Harn. (*Chemiker Ztg.*, 1911-35-721.)
60. — HEYMANS (C.) et REGNIERS (P.). — Sur l'action vasculaire et sympathique de l'ergotamine et de l'ergotinine. (*Arch. intern. Pharmacodyn. et Ther.*, 1927 - 33 - 247.)
85. — HOFF. — Zur Frage des Oedems und der Novasuroidiurese. (*Klin. Woch.*, 1925 - 4 - 1185.)
83. — IVERSEN (P.) et HECHT JOHANSEN. — Pathogenese und Resorption von Trans und Exsudaten in der Pleura (Salyrgan Wirkung). (*Klin. Woch.*, 1929 - 8 - 309.)
69. — JACKSON (D.-E.). — The pharmacological action of mercury in organical combination. (*Journ. of Pharm. and exp. Therap.*, 1926 - 29 - 471.)
17. — JEAN. — Note sur la réduction des sels de mercure par le formol et l'eau oxygénée. (*Bull. Soc. Pharm.*, Bordeaux, 1929 - 4 - 233.)

47. — JENDRASSIK. — Das Kalomel als Diuretikum. (*Deutsches Arch. f. Klin. Med.*, 1885-86-38-499.)
39. — KAEWEL (R.) et KUHN (R.). — Gibt es bakterizid wirkende Mittel, welche in die Gallenblase ausgeschieden werden ? (*Archiv. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1927 - 125 - 242.)
25. — KEESER (E. et J.). — Ueber die Lokalisation des Veronals, der Phenylethyl und Diallyl barbitursäure im Gehirn. (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1927 - 125 - 251.) — Ueber den Nachweis von Coffein, Morphin und Barbitürsäure-derivaten im Gehirn. (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1927 - 127 - 230.) — Die Bedeutung der Sublimation für die Erforschung pharmakologischer Fragen. (*Archiv. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1930 - 147 - 360.)
61. — KEITH (N.-M.) et WHELAN (M.). — The effect of Novasurol on the composition of blood and urine. (*Amer. Journ. of Physiol.*, 1925 - 72 - 195.)
51. — KNUD O. MÖLLER. — Experimentelle Untersuchungen über die Pharmakologie des Salyrgans. (*Archiv. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1930 - 148.) — I. - Untersuchungen über die Salyrgan diurese bei Kaninchen., p. 56. — II. - Untersuchungen über die Nierenschädigende Wirkung des Salyrgans bei Kaninchen, p. 67.
45. — KNUD O. MÖLLER. — III. - Untersuchungen über die Quecksilberausscheidung nach Verabfolgung von Salyrgan an Menschen, (*Archiv. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1930-148-81.)
51. — KNUD O. MÖLLER. — IV. — Untersuchungen über die Chemie des Salyrgans. (*Archiv. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1930 - 153 - 109.)
38. — KNUD O. MÖLLER. — V. - Das Verhalten des Quecksilbers im Organismus nach Verabfolgung von Salyrgan. Fortgesetzte Untersuchungen über die Salyrgannephritis bei Kaninchen. (*Archiv. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1930 - 154 - 263.)
4. — KNUD O. MÖLLER. — Zur quantitativen Bestimmung kleiner Quecksilbermengen in organischen Substanzen. (*Bioch. Ztschr.*, 1930, 223 - 379.)
- LAFFONT. — Contribution à l'étude de la diurèse mercurielle par le Neptal en Médecine vétérinaire (*Thèse vét. Toulouse*, 1930.)
22. — LAUNOY (L.). — A propos des épreuves biologiques et en particulier de l'épreuve dite « d'activité thérapeutique » exigées pour les composés amino-arsénoïques. (*Journ. Pharm. et Chim.*, 1928 - 7 - 49.)

- 34 bis. — LAUNOY (L.) et LEROUX (H.). — Imperméabilité méningée du mercure au cours d'un traitement hydrargyrique prolongé. (*C. R. Soc. Biol.* 1902-54-1483.)
67. — LECÈNE, D'ALLAINES et WOLFROMM. — Analyse du 440 B (Neptal). (*Presse Méd.*, 1928 - 12 - 184.)
58. — LEMESIC (Marija). — Prüfung diuretischer Mittel an der isolierten Kaninchenniere. (*Klin. Woch.*, 1923 - 2 - 1455.)
59. — LEVY (Dr Jeanne). — Essais et dosages biologiques des substances médicamenteuses. (*Paris, Masson*, 1930, p. 123.)
37. — LOMHOLT (S.). — Die Zirkulation des Quecksilbers im Organismus. (*Archiv. f. Derm. u. Syphilis*, 1918 - 126 - 1.)
43. — LOMHOLT (S.). — Absorption and Elimination of mercury. (*British journ. of dermat. and Syph.*, 1920 - 32 - 353.)
7. — LOMHOLT (S.) et CHRISTIANSEN (J.-A.). — Bestimmung kleiner Mengen Quecksilber in organischen Substanzen. (*Bioch. Ztschr.*, 1913 - 55 - 216.)
1. — LOMHOLT (S.) et CHRISTIANSEN (J.-A.). — Bestimmung kleiner Mengen Quecksilber in organischen Substanzen. (*Bioch. Ztschr.*, 1917 - 84 - 356.)
50. — MARLINGER (B.). — Todesfall nach einmaliger Novasurol Injektion. (*Klin. Woch.*, 1922 - 1 - 545, d'après *Med. Klin.*, 1922 - 18 - 113.)
41. — MELVILLE (K.-I.). — Mercurial salivation. (*Arch. in Pharm. et Thér.*, 1930 - 37 - 144.)
62. — MELVILLE (K.-I.) et STEHLE (R.-L.). — Novasuroidiurese. (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1927 - 123 - 175.)
80. — MOLITOR (H.) et PICK (E.). — Ueber die Wirkung der Gewebsdiuretika (*Wien. Klin. Woch.*, 1922 - 35 - 389.)
42. — MÜHLING (A.). — Studien über die diuretische Wirkungsweise von Quecksilber (Ausgeführt mit Novasurol). (*Münchener Med. Woch.*, 1922 - 68 - 1447.)
40. — MÜLLER (J.). — Tierexperimentelle Untersuchungen über die Verteilung des Quecksilbers im Organismus, und Klinische Erfahrungen über die Ausscheidung desselben nach Salyrganinjektion. (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1929 - 141 - 1.)
46. — MÜLLER (J.). — Ueber die Verteilung des Quecksilbers auf die verschiedenen Organe von Hunden nach Salyrganinjektion. (*Deutsche Med. Woch.*, 1928 - 54 - 1881.)

53. — NICK. — Etude clinique sur les propriétés diurétiques du composé mercuriel 440 B. (*Thèse Med. Lille*, 1928.)
64. — NOGUCHI (I.). — Experimentelle Beiträge zur Kenntniss der Novasurolwirkung. (*Archiv. f. exp. Path. u. Pharm.* 1926-111-295.)
57. — NOGUCHI (I.). — Giftwirkungen an der überlebenden Froschniere. (*Archiv. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1926 - 112 - 343.)
78. — NONNENBRUCH (W.). — Ueber die Veränderungen im Blut nach Harnstoffgaben. (*Archiv. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1921 - 89 - 200.) — Untersuchungen über die Blutkonzentration. (*Archiv. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1921 - 91 - 332.)
72. — NONNENBRUCH (W.). — Ueber Beziehungen der Gewebe zur Diurese und über die Bedeutung der Gewebe als Depots. (*Deutsche Med. Woch.*, 1922 - 48 - 183.)
29. — NONNENBRUCH (W.). — Ueber die Wirkung des Novasurols auf Blut und diurese. (*Münchener Med. Woch.*, 1922 - 68 - 1282.)
84. — OFFENBACHER (R.). — Ueber die Behandlung anhydropischer Herzkranker mit Novasurol. (*Klin. Woch.*, 1928-7-1926.)
11. — OGIER et KOHN-ABREST. — Traité de chimie toxicologique. (*Paris, Doin*, 1924.)
6. — PALME (H.). — Eine Methode zur electrolytischen Bestimmung von Quecksilber im Harn. (*Ztschr. f. Physiol. chem.*, 1914 - 89 - 345.)
71. — RAAB (W.). — Beziehungen zwischen Diurese und Wassergehalt des Blutes (eine Einwirkung von Pituitrin, Salyrgan und Harnstoff). (*Münchener Med. Woch.*, 1928 - 75 - 2207.)
10. — RAASCHOU (P.-E.). — Eine mikrochemische Quecksilberbestimmungsmethode. (*Ztschr. f. Anal. chem.*, 1910 - 49 - 172.)
49. — REDLICH (F.). — Letale Quecksilber Intoxikation nach einmaliger Novasurol Injektion. (*Wien. Klin. Woch.*, 1925 - 38 - 359.)
68. — ROWNTREE (L.-G.), KEITH (N.-M.), BARRIER (Ch.-W.). — Novasurol in the treatment of ascites in hepatic disease. (*Journ. of amer. Med. Assoc.*, 1925 - 85 B - 1187.)
16. — RUPP et LEHMANN. — Analyse totale du cyanure de mercure. (*Journ. Pharm. et Chim.*, 1908 - 27 - 445.)
48. — SAXL (Paul). — Protokoll der Gesellschaft der Aerzte in Wien. (*Wiener Klin. Woch.*, 1920 - 33 - 179.)
20. — SAXL (P.) et HEILIG (R.). — Ueber die diuretische Wirkung von Novasurol und anderen Quecksilber Injektionen. (*Wien. Klin. Woch.*, 1920 - 33 - 943.)

65. — SAXL (P.) et HEILIG (R.). — Ueber die Novasuroidiurese. (*Wien. Arch. f. inn. Med.*, 1921 - 3 - 141.)
79. — SAXL (P.) et HEILIG (R.). — Ueber die Novasurol diurese (*Ztschr. f. ges. exp. Med.*, 1923 - 38 - 94.)
23. — SCHMIDL (S.). — Contribution à l'étude expérimentale et clinique de quelques diurétiques mercuriels de la série cyclique. (*Thèse Méd. Paris*, 1927.)
56. — SCHMIDT (R.). — Ueber Diureseversuche an überlebenden Frosch-nieren. (*Archiv. f. exp. Path. u. Pharm.* 1922 - 95 - 267.)
75. — SEYDERHELM et LAMPE. — Die Blut Bestimmung. (*Ergeb. der inn. Med.*, 1925 - 27 - 250.)
24. — SICARD (J.-A.), FABRE (R.), et FORESTIER (G.). — La lipodière chez l'homme. (*Bull. soc. chim. biol.*, 1923 - 5 - 413).
55. — SOLLMANN (T.) et HANZLICK (P.). — An introduction to experimental Pharmacology. (*Philadelphie Saunders* 1928.)
13. — SPACU (G.) et SUCIU (G.). — Eine neue Schnellmethode zur Bestimmung des Quecksilbers. (*Ztschr. f. Anal. chem.*, 1929 - 77 - 334.) — Eine neue Schnellmethode zur mikrochemischen Bestimmung des Quecksilbers. (*Ztschr. f. Anal. Chem.*, 1929 - 78 - 244.)
2. — TIFFENEAU (M.). — Article « Mercure » in Dictionnaire de Physiologie, par Charles Richet (Alcan, éditeur), 1928-10-662.)
82. — WINTERNITZ (L.). — Novasurol Studien. (*Klin. Woch.*, 1928 - 7 - 401.)
74. — YAMAGUSHI (T.). — Studien über Flüssigkeits austausch bei Nierengesunden und kranken Hunden. (*Tohoku, Journ. of. exp. Med.*, 1927 - 9 - 501.)
19. — ZIELER (K.). — Novasurol, ein neues Quecksilber Salz zur Syphilisbehandlung. (*Münchener Med. Woch.*, 1917-64-1257.)

Vu, bon à imprimer :
Le Président de la Thèse,
GORIS.

Vu :
Le Doyen de la Faculté
RADAIS.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

